DIE BEDEUTUNG EINER GESTÖRTEN GLUCOSE-TOLERANZ IN DER SPÄTSCHWANGERSCHAFT FÜR DEN MÜTTERLICHEN KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL NACH DER SCHWANGERSCHAFT UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER INSULIN-SEKRETION

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt von

Rolf Horstmann

aus

Waltrop

Bonn 1980

DIE BEDEUTUNG EINER GESTÖRTEN GLUCOSE-TOLERANZ IN DER SPÄTSCHWANGERSCHAFT FÜR DEN MÜTTERLICHEN KOHLENHYDRATSTOFFWECHSEL NACH DER SCHWANGERSCHAFT UNTER BERÜCKSICHTIGUNG DER INSULIN-SEKRETION

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt von

Rolf Horstmann

aus

Waltrop

Bonn 1980

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. O. Bellmann
2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. H.-U. Schweikert

Aus der Universitäts-Frauenklinik Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. E.J. Plotz

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Hövelborn Druck und Verlag G.m.b.H. Seehofstraße 17, D-5200 Siegburg ∅ (02241) 6 53 00

Gliederung Seite

1.	Einleitung	8
1.1.	Einfluß des Diabetes auf die Schwangerschaft	8
1.2.	Einfluß der Schwangerschaft auf den Kohlenhydratstoffwechsel	9
1.3.	Ursachen dieser Veränderungen	13
1.4.	Problemstellung	16
1.5	Zielsetzung	21
2.	Methodik	21
2.1.	Kollektiv	23
2.2.	Testverfahren	25
2.3.	Chemische Analytik	28
2.3.1.	Glucose	28
2.3.2.	Insulin, C-Peptid, hGH - Prinzip	29
2.3.2.1.	Radioimmunoassay-Insulin	31
2.3.2.2.	Radioimmunoassay-C-Peptid	31
2.3.2.3.	Radioimmunoassay-hGH	32
2.4.	Auswertung	34
2.4.1.	Variable	34
2.4.1.1.	gemessene Daten	34
2.4.1.2.	berechnete Daten	35
2.4.1.3.	Kovariable	39
2.4.2.	Statistik	39

3.	Ergebnisse	Seite 42
3.1.	oGTT innerhalb der Schwangerschaft	42
3.1.1.	Beschreibung der Parameter	42
3.1.1.1.	Parameter Glucose	42
3.1.1.1.1.	Verteilungsform	42
3.1.1.1.2.	Mittelwerte, Standardabweichungen, Standardfehler der Mittelwerte, Minima, Maxima, Range	42
3.1.1.2.	Parameter Insulin	46
3.1.1.2.1.	Verteilungsform	46
3.1.1.2.2.	Mittelwerte, $\bar{x}$ + 2s-Bereiche, $\bar{x}$ - 2s-Bereiche, Minima, Maxima, Range	49
3.1.1.3.	Parameter Insulin/Glucose	54
3.1.1.3.1.	Verteilungsform	54
3.1.1.3.2.	Mittelwerte, $\bar{x}$ + 2s-Bereiche, $\bar{x}$ - 2s-Bereiche, Minima, Maxima, Range	54
3.1.1.4.	Kenngrößen der Mutter	55
3.1.1.4.1.	Verteilungsform	55
3.1.1.4.2.	Mittelwerte, Standardabweichungen, Standardfehler der Mittelwerte, Minima, Maxima, Range	55
3.1.1.5.	Kenngrößen der Kindes	55
3.1.1.5.1.	Verteilungsform	55
3.1.1.5.2.	Mittelwerte, Standardabweichungen, Standardfehler der Mittelwerte, Minima, Maxima, Range	61
3.1.2.	Beziehungen zwischen Glucose-Toleranz und Insulin-Sekretion	61
3.1.2.1.	Korrelationen	61
3.1.2.2.	Randkollektive	61
3.1.2.2.1.	Parameter Glucose	63
3.1.2.2.2.	Parameter Insulin	67
3.1.2.2.3.	Parameter Insulin/Glucose	67
3.1.2.2.4.	Zusammenfassung der Ergebnisse in den Randkollektiven	68

3.1.2.3.	Einzelfallbetrachtungen	Seite 75
3.1.3.	Beziehungen der Kenngrößen von Mutter und Kind zu Glucose-Toleranz und Insulin-Sekretion	75
3.1.3.1.	Kenngrößen der Mutter	75
3.1.3.1.1.	Korrelationen	75
3.1.3.1.2.	Randkollektive	80
3.1.3.2.	Kenngrößen des Kindes	87
3.1.3.2.1.	Korrelationen	87
3.1.3.2.2.	Randkollektive	87
3.2.	oGTT außerhalb der Schwangerschaft	91
3.2.1.	Beschreibung der Parameter	91
3.2.1.1.	Parameter Glucose	91
3.2.1.1.1.	Verteilungsform	91
3.2.1.1.2.	Mittelwerte, Standardabweichungen, Standardfehler der Mittelwerte, Minima, Maxima, Range	91
3.2.1.2.	Parameter Insulin	97
3.2.1.2.1.	Verteilungsform	97
3.1.2.2.2.	Mittelwerte, $\bar{x}$ + 2s-Bereiche, $\bar{x}$ - 2s-Bereiche, Minima, Maxima, Range	97
3.2.1.3.	Parameter Insulin/Glucose	103
3.2.1.3.1.	Verteilungsform	103
3.2.1.3.2.	Mittelwerte, $\bar{x}$ + 2s-Bereiche, $\bar{x}$ - 2s-Bereiche, Minima, Maxima, Range	103
3.2.1.4.	Parameter C-Peptid	108
3.2.1.4.1.	Verteilungsform	108
3.2.1.4.2.	Mittelwerte, $\bar{x}$ + 2s-Bereiche, $\bar{x}$ - 2s-Bereiche, Minima, Maxima, Range	108
3.2.1.5.	Parameter C-Peptid/Glucose	113
3.2.1.5.1.	Verteilungsform	113
3.2.1.5.2.	Mittelwerte, $\bar{x}$ + 2s-Bereiche, $\bar{x}$ - 2s-Bereiche, Minima, Maxima, Range	113
3.2.1.6.	Parameter C-Peptid/Insulin	114
3.2.1.6.1.	Verteilungsform	114

3.2.1.6.2.	Mittelwerte, $\bar{x}$ + 2s-Bereiche, $\bar{x}$ - 2s-Bereiche, Minima, Maxima, Range	Seite 114
3.2.1.7.	Parameter hGH	121
3.2.1.7.1.	Verteilungsform	121
3.2.1.7.2.	Mittelwerte, $\bar{x}$ + 2s-Bereiche, $\bar{x}$ - 2s-Bereiche, Minima, Maxima, Range	121
3.2.1.8.	Kenngrößen der Mutter	126
3.2.1.8.1.	Verteilungsform	126
3.2.1.8.2.	Mittelwerte, Standardabweichungen, Standardfehler der Mittelwerte, Minima, Maxima, Range	126
3.2.2.	Beziehungen zwischen Glucose, Insulin und C-Peptid	126
3.2.2.1.	Korrelationen	126
3.2.2.2.	Randkollektive	127
3.2.2.2.1.	Parameter Glucose	127
3.2.2.2.2.	Parameter Insulin	137
3.2.2.2.3.	Parameter Insulin/Glucose	140
3.2.2.2.4.	Parameter C-Peptid	143
3.2.2.2.5.	Zusammenfassung der Ergebnisse in den Randkollektiven	149
3.2.2.3.	Einzelfallbetrachtungen	149
3.2.3.	Beziehungen der mütterlichen Kenngrößen zu Glucose-Toleranz, Insulin- und C-Peptid-Sekretion	149
3.2.3.1.	Korrelationen	149
3.2.3.2.	Randkollektive	154
3.3.	Vergleich zwischen den oGTT's innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft	161
3.3.1.	Größenunterschiede	161
3.3.1.1.	Parameter Glucose	161
3.3.1.2.	Parameter Insulin	166
3.3.1.3.	Parameter Insulin/Glucose	170

3.3.2.	Vergleich der Beziehungen zwischen Glucose und Insulin innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft	Seite 173
3.3.3.	Vergleich der mütterlichen Kenngrößen in Bezug auf Glucose-Toleranz und Insulin-Sekretion	173
3.3.4.	Beziehungen zwischen korrespondierenden Variablen innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft	174
3.3.4.1.	Korrelationen	174
3.3.4.2.	Randkollektive	174
4.	Diskussion	184
4.1.	Beziehungen von Körpergewicht, Alter und Parität zu Glucose-Toleranz und Insulin-Sekretion innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft	184
4.2.	Verhalten von Glucose und Insulin beim oGTT innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft	190
4.3.	Beziehungen zwischen Glucose und Insulin beim oGTT innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft	197
4.4.	Einfluß der Schwangerschaft auf den mütterlichen Stoffwechsel nach der Schwangerschaft	198
5.	Zusammenfassung	203
6.	Literaturverzeichnis	206

1. Einleitung

1.1. Einfluß des Diabetes auf die Schwangerschaft

Der erste Bericht über die Schwangerschaft einer Diabetikerin wurde von Heinrich Gottlob Bennewitz im Jahre 1824 veröffentlicht (Obersicht Heisig 1975). Diese Tatsache stellte ein Ereignis ganz besonderer Art dar, denn einerseits war die Fertilität von Frauen mit einem Diabetes mellitus sehr gering, auf der anderen Seite war die trotzdem zustandegekommene Schwangerschaft von einer außerordentlich hohen Mortalität und Abortrate begleitet.

Offergeld (1908) beschrieb die gegenseitigen Beziehungen zwischen Diabetes und Schwangerschaft in einer Obersichtsarbeit. Nach seinen Angaben betrug in dieser Vorinsulinära die kindliche Mortalität über 50%.

Nach Entdeckung des Insulins stieg die Fertilität von Diabetikerinnen von 2% stetig an und ist heute genau so hoch wie bei stoffwechselgesunden Frauen (Obersicht Heisig 1975). In änlichem Maße verringerte sich unter gleichzeitiger Verbesserung von biochemischen und biophysikalischen Oberwachungsmethoden der feto-plazentaren Einheit die kindliche Mortalität. Sie wird heute von den einzelnen Autoren zwischen 3.8% (Shea et al. 1970) und 12.3% (Delaney und Ptacek 1970) angegeben.

Die Probleme eines gestörten Kohlenhydratstoffwechsels für eine Gravidität sind jedoch seit Einführung der Insulintherapie nicht gänzlich beseitigt, denn die Auswirkungen, die ein Diabetes für den Verlauf der Schwangerschaft und das fetale bzw. postpartale Leben des Kindes haben kann, sind zum Teil auch heute noch beträchtlich. Die Schwangerschaft selbst kann durch das gehäufte Auftreten von Hydramnion, Harnwegsinfekten und Spätgestosen kompliziert werden. Eine erhöhte Rate an Frühaborten bei diabetischen Patientinnen (Goldman und Resink 1974) wird zu erklären versucht durch die sog. "diabetische Plazentopathie",

bei der sich Sklerose der feto-plazentaren Gefäße mit Obliteration der Zirkulation in den Villi, fibrinoide Degeneration und zunehmende Kollagenisierung mit Einschränkung der Austauschoberfläche kombinieren können (Maqeo et al. 1965).

Bei Kindern von Frauen mit Diabetes mellitus in der Schwangerschaft werden gehäuft hohes Geburtsgewicht (>4000g), Dysmaturität, hyaline Membrankrankheit, Hypoglykämie, Hyperbilirubinämie, Hypokalzämie, Enzephalopathien und Störungen des Salz- und Wasserhaushaltes beobachtet. Auch eine erhöhte Mißbildungsrate wird oft dem Diabetes zugeschrieben, doch ist dieser Punkt nicht unbestritten (Hinrichsen 1971).

Annähernd die gleichen Beeinträchtigungen der Schwangerschaft, wie sie beim manifesten Diabetes mit seinen bekannten Symptomen (z.B. Polyurie, Polydipsie, Glucosurie, erhöhte Nüchternblutzuckerwerte) gefunden werden, treten auch beim latenten bzw. subklinischen Diabetes auf. Beide Vorstufen des manifesten Diabetes werden in der Schwangerschaft durch einen pathologischen Glucose-Toleranztest erfaßt und als Gestationsdiabetes bezeichnet. Unterscheiden lassen sie sich erst nach Beendigung der Schwangerschaft durch Stoffwechselkontrollen im Wochenbett.

1.2. Einfluß der Schwangerschaft auf den Kohlenhydratstoffwechsel

Der Diabetes mellitus übt aber nicht nur einen Einfluß auf eine bestehende Schwangerschaft aus, umgekehrt verändert normalerweise eine Schwangerschaft den Kohlenhydratstoffwechsel und die Funktion des pankreatischen Inselzellorgans (Yen 1973). Diese Veränderungen, die sehr komplexer Natur und für die Schwangerschaft typisch sind, lassen sich besonders gut durch einen Glucose-Toleranztest unter zusätzlicher Analytik der Insulinsekretion untersuchen.

Während der Schwangerschaft ist die Glucose-Toleranz eingeschränkt (O'Sullivan und Mahan 1964, Heisig 1970, Silverstone et al. 1971, Guttorm 1973, Lind et al. 1973, Yen 1973, Kühl 1975). Nach oraler wie intravenöser Zuckerbelastung kommt es im Serum zu Glucosekonzentrationen,die

außerhalb der Schwangerschaft als Zeichen einer schweren Beeinträchtigung des Kohlenhydratstoffwechsels gedeutet werden. Dabei kommt dem Gestationsalter eine besondere Bedeutung zu,denn während noch im ersten Trimenon mit einer Verbesserung der Glucose-Toleranz gerechnet werden kann, nimmt diese ab der zweiten Schwangerschafthälfte kontinuierlich ab (Burt 1962, Lind et al.1973, Kühl 1975) und normalisiert sich erst wieder postpartal (Yen et al. 1971).

Die Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels während der Schwangerschaft werden aber nur unter solch unphysiologischen Bedingungen wie der Glucosebelastung deutlich, denn die Blutzucker-Tagesprofile von Schwangeren unterscheiden sich kaum von denen bei Nichtschwangeren (Gillmer et al. 1975).

Die Nüchtern-Blutzuckerwerte liegen interessanterweise innerhalb der Schwangerschaft niedriger als außerhalb (Lind et al. 1973, Edström et al. 1974), ein Befund, der bislang noch weitestgehend ungeklärt ist.

Besonders auffällige Veränderungen erfährt die Insulin-Sekretion während der Schwangerschaft. Aus dem Verhalten der Glucose-Toleranz könnte man auf eine verminderte Sekretionsleistung der ß-Zelle während der Schwangerschaft schließen, doch genau das Gegenteil ist der Fall, denn ein für die Schwangerschaft charakteristisches Merkmal ist die gesteigerte Insulin-Sekretion, die ab dem 2.Trimenon evident wird (Spellacy und Goetz 1963, Bleicher et al. 1964, Kalkhoff et al. 1964, Spellacy et al. 1965, Carrington und McWilliams 1966, Trayner et al. 1967, Yen et al. 1971, Lind et al. 1973,Edstroem et al. 1974, Kühl 1975).

Spellacy et al. (1963, 1965) im intravenösen und Kühl (1975) im oralen Testsystem konnten zeigen, daß die Reaktion der ß-Zelle auf den Glucose-Stimulus mit Zunahme des Gestationsalters immer ausgeprägter wird.

Über das Verhalten der Insulin-Nüchternwerte in der Schwangerschaft besteht Uneinigkeit. Während Lambert et al. (1966) und Yen et al.

(1971) die Insulin-Basalsekretion als unverändert ansahen, fanden Spellacy und Goetz (1963), Trayner et al. (1967), Kalkhoff et al. (1970) und Lind et al. (1973) erhöhte Werte im Vergleich zu Nichtschwangeren.

Die Hyperaktivität der ß-Zelle findet ihr morphologisches Korrelat in einer ß-Zellhyperplasie des Pankreas (Welsh 1960, Bleicher et al. 1964, Picard et al. 1968).

Im Gegensatz zur Glucose-Toleranz läßt sich die Zunahme der Insulin-Sekretion nicht nur bei unphysiologischer Zuckerbelastung (GTT), sondern auch anhand von Insulin-Tagesprofilen zeigen (Gillmer et al. 1975).

Durch den starken Anstieg der Insulin-Sekretion auf der einen Seite und das Absinken der Glucose-Toleranz auf der anderen kommt es in der Schwangerschaft zu einer Verschiebung des Quotienten Insulin/Glucose, der mit fortschreitendem Gestationsalter größer wird (Yen et al. 1971, Kühl 1975).

Diese Tatsache läßt auf eine verminderte Wirkung endogenen Insulins schließen, die auf einer sich in der Schwangerschaft entwickelnden peripheren Insulinresistenz beruht (Burt 1956, Kalkhoff et al. 1964, Yen 1973). Nach Yen (1973) kommt es lediglich in der Frühschwangerschaft zu einer kurzdauernden Verbesserung der Insulinwirkung.

Für die Wirkminderung des endogenen Insulins in der Schwangerschaft gibt es in der Literatur gute Hinweise. Leake und Burt (1962) und Burt (1965) konnten einen Abfall der insulininduzierten Laktat- und Pyruvatbildung nachweisen. Der Abfall von anorganischem Phosphat und der Aminosäuren im Plasma nach Insulingaben war besonders im letzten Trimenon vermindert (Burt 1965, Herre 1969). Insulinompatientinnen waren während der Schwangerschaft weitgehend anfallsfrei (Pompen et. al. 1946, Katsch 1957).

Neben dem endogenen Insulin ist auch für exogenes Insulin während der Schwangerschaft eine Wirkungsminderung festzustellen (Burt 1965, Yen 1973). Der Blutzucker-senkende Effekt der gleichen Körpergewichts-angepaßten Insulin-Dosis (0.05 U/kg) war innerhalb der Schwangerschaft nur halb so stark wie außerhalb der Schwangerschaft (Bellmann 1978). Herre (1970) fand den hypoglykämisierenden Effekt des Insulins am Ende der Gravidität um 60% gegenüber Nichtschwangeren eingeschränkt. Der Insulinbedarf von schwangeren Diabetikerinnen ist deutlich erhöht (Plotz und Davies 1962).

Auch der Stoffwechsel der Fette und der Aminosäuren, der mit dem Kohlenhydratstoffwechsel und der Pankreasfunktion eng verknüpft ist, erfährt durch die Schwangerschaft merkbare Veränderungen. Bleicher et al. (1964), Dannenburg und Burt (1964) und Knopp et al. (1970) fanden während der Schwangerschaft erhöhte Nüchternwerte für freie Fettsäuren und eine beschleunigte Mobilisationsrate von Depotfett. Dies soll ein von der peripheren Insulinresistenz unabhängiger Mechanismus sein, der dazu dient, den Energiestoffwechsel, der bei der Schwangeren besonders auf die Fettutilisation ausgerichtet ist, möglichst effizient zu machen und Glucose für das fetale Wachstum einzusparen (Bleicher et al. 1964, Picard et al. 1968, Burt et al. 1970, Knopp et al. 1970, Obersicht Heisig 1975).

Bei Hungerperioden von 3-4Tagen kommt es in der Schwangerschaft zu rascher eintretenden und ausgeprägteren Hypoglykämien als bei nichtschwangeren Patientinnen. Metzger et al. (1971) im Tierversuch und Felig et al. (1972) beim Menschen konnten einen deutlichen Rückgang der Gluconeogenese in der Leber während der Gravidität nachweisen. Möglicherweise spielt dabei ein Mangel an glucoplastischen Aminosäuren, insbesondere an Alanin, eine entscheidende Rolle, denn nach Zufuhr von exogenem Alanin tritt prompt eine hyperglykämische Reaktion auf (Landau und Lugibihl 1967, Zinneman et al. 1967, Felig et al.1972).

1.3. Ursachen dieser Veränderungen

Als Ursache für die geannten Veränderungen der Glucose-Toleranz und der Insulin-Sekretion werden eine Reihe von Faktoren verantwortlich gemacht:

1. Vermehrter Insulinabbau in der Plazenta
2. Vermehrtes Auftreten von Insulinantagonisten
3. Erhöhte Stimulation der Insulin-Sekretion.

Seit langem ist bekannt, daß die Plazenta die Möglichkeit zur proteolytischen Inaktivierung von Insulin besitzt (Freinkel und Goodner 1962, Posner 1973). Isoliert sind zum Beispiel zwei Enzymsysteme, nämlich die Glutathion-Insulin-Transhydrogenase und eine Sulfhydril-Gruppen-abhängige Protease. Freinkel und Goodner (1962) postulierten auf Grund ihrer in vitro-Untersuchungen auch eine in vivo-Enzymaktivität der Plazenta. Demnach müßten die Insulinkonzentrationen innerhalb der Schwangerschaft erniedrigt sein,doch werden sie statt dessen erhöht gefunden (Kühl 1975). Obwohl die in vitro nachgewiesene Enzymaktivität sehr groß und sogar mit der der Leber voll vergleichbar ist (Bellmann 1975), muß angezweifelt werden, ob sich diese insulinabbauende Aktivität auch in vivo auswirkt. Bellmann und Hartmann (1975) fanden jedenfalls bei kinetischen Studien mit nicht markiertem Insulin erstens keine Unterschiede der Insulinkinetik innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft und zweitens ebenfalls nicht bei normaler und gestörter Kohlenhydrattoleranz.

Oft stößt man auf die Vorstellung, daß während der Gravidität erhöhte hGH-Spiegel mit ihrer insulinantagonistischen Wirkung für eine gesteigerte Insulin-Sekretion verantwortlich sind (Obersicht Heisig 1975). Tatsächlich lassen sich die Veränderungen von Glucose-Toleranz, Fettstoffwechsel und Anzeichen von Insulinantagonismus im letzten Trimenon bei stoffwechselgesunden Frauen nach Applikation von hGH hervorrufen (Yen et al. 1969). Während die hGH-Spiegel in der Schwangerschaft im Normbereich liegen, zeigt sich ein verminderter Abfall der Plasmakonzentra-

tionen auf eine insulininduzierte Hypoglykämie, für dessen Erklärung das plazentare Laktogen (HPL) herangezogen wird (Yen et al. 1969, Spellacy et al. 1970).

Die Tatsache, daß sich Insulinresistenz und Hyperinsulinismus zusammen mit dem Wachstum der feto-plazentaren Einheit ausbilden und nach dem Partus wieder reversibel sind, hat zu dem Schluß geführt, daß die in dieser Funktionseinheit gebildeten Hormone wie das humane plazentare Laktogen (HPL), das humane Choriongonadotropin (HCG), die Oestrogene und das Progesteron den Kohlenhydratstoffwechsel während der Gravidität beeinflussen (Yen 1973).

HPL hat insulinfördernde und insulinantagonistische Effekte und führt in vitro und in vivo zu gesteigerter Lipolyse (Grumbach et al. 1968). Einerseits kommt es bei seiner Verabreichung nach Glucosebelastung zu hohen Plasmaspiegeln von Insulin, auf der anderen Seite ist damit eine verschlechterte Glucose-Toleranz verbunden (Beck und Daughday 1967, Samaan et al. 1968).

Nach Gaben von Oestradiol und Progesteron in der Schwangerschaft konnten beim Menschen und im Tierversuch Hyperinsulinämie und Hypertrophie der Inselzellen nachgewiesen werden (Kalkhoff et al. 1970, Costrini und Kalkhoff 1971, Yen et al. 1971). Während beim Oestradiol eine verstärkte Insulinantwort mit signifikant erniedrigten Glucosewerten aufgezeigt werden konnte, bestand die Wirkung des Progesterons in einer herabgesetzten Empfindlichkeit auf die insulinbedingte Hypoglykämie.

Die im ersten Trimenon beim Menschen nicht selten beobachtete Besserung der Kohlenhydrattoleranz läßt an einen Einfluß des HCG denken, dessen Sekretionsmaximum zwischen der 8. und 12. Schwangerschaftswoche liegt (Übersicht Heisig 1975). Zur Zeit gibt es noch zu wenig Untersuchungen über das Verhalten der Kohlenhydrattoleranz nach HCG-Belastung, als daß sich exakte Aussagen darüber machen ließen. Bislang ist im Tierversuch

nachgewiesen, daß nach Behandlung mit HCG das Alpha-Beta-Zellverhältnis zugunsten der Beta-Zellen proportional zur HCG-Dosis verschoben werden kann (Heisig und Heisig 1971). Bellmann (1975) konnte einen hemmenden Effekt des HCG auf den Insulinabbau aufzeigen.

Im Verlauf der Schwangerschaft kommt es zum Anstieg des Plasmacortisolspiegels, der im letzten Trimenon Werte wie beim Morbus Cushing annehmen kann (Übersicht Heisig 1975), wobei die bekannten Wirkungen des Cortisols wie Insulinantagonismus und Insulinstimulation zum Tragen kommen (Perley und Kipnis 1966).Nicht nur die Konzentrationen des proteingebundenen, biologisch inaktiven Cortisols (CBG), sondern auch die des freien, aktiven Cortisols steigen unter dem Einfluß der Oestrogene während der Gravidität kontinuierlich an (Doe et al. 1960). Korrelationen zwischen Entwicklung des Insulinbedarfs und der Cortisolsekretion sind hingegen in der diabetischen Schwangerschaft nicht nachgewiesen (Goedel et al. 1969), so daß der Einfluß des Cortisols auf die Entstehung eines Gestationsdiabetes weiterhin ungeklärt bleibt.

Lind et al. (1973) deuteten die Möglichkeit einer durch das hormonelle Milieu der Schwangerschaft veränderten Insulin-Rezeptorentätigkeit der Zellmembran an. Doch sind bei verschiedenen Untersuchungen keine Unterschiede der Insulinbindung bei Schwangeren und Nichtschwangeren gefunden worden (Kelly et al. 1974, Protzies und Bellmann 1977).

Auch ein Einfluß des im Verlaufe der Schwangerschaft vermehrt sezernierten Prolaktins auf den Kohlenhydratstoffwechsel ist möglich. Patienten mit Prolaktin-sezernierenden Hypophysentumoren haben eine eingeschränkte Glucose-Toleranz, die sich nach Applikation von Bromergokryptin verbessert (Tourniaire et al. 1974, Landgraf et al. 1977).

14. Problemstellung

Der Kohlenhydratstoffwechsel der Frau ist während der Schwangerschaft physiologischerweise besonderen Belastungen ausgesetzt. Eine stoffwechselgesunde Frau kompensiert die zunehmende Insulinresistenz mit einer Hyperaktivität und gesteigerter Sekretionsleistung der ß-Zelle, was sich in erhöhten Insulinspiegeln äußert. So wird bisweilen das Entstehen eines Gestationsdiabetes als Unfähigkeit des Inselorgans, auf den Glucose-Stimulus den Insulin-Pool während der Dauer der gesamten Schwangerschaft zu mobilisieren, interpretiert (Yen 1973). Während in der Schwangerschaft normalerweise die Plasmainsulinspiegel deutlich erhöht sind, wird eine abnorme Glucose-Toleranz aber längst nicht in allen Fällen gefunden, so daß für das Zustandekommen eines Gestationsdiabetes noch andere Faktoren hinzutreten müssen.

Ein Gestationsdiabetes wird gehäuft bei Frauen diagnostiziert, die folgende Merkmale aufweisen:

1. Familiäre Diabetesbelastung (Verwandte 1.Grades)
2. Obergewicht
3. Geburtshilflich belastende Anamnese (überschweres Kind, ungeklärte Totgeburt, Mißbildung, erhöhte Abortrate)
4. Auffälligkeiten in der bestehenden Schwangerschaft, wie z.B. Nüchtern-Glucosurie, Hydramnion, beschleunigtes Kindswachstum, rezidivierende Infektionen im Urogenitaltrakt (Bellmann 1979).

Die Aufdeckung einer gestörten Kohlenhydrattoleranz in der Schwangerschaft hat eine geburtshilfliche und eine internistische Relevanz, denn einmal wird für den Geburtshelfer der Einfluß des Gestationsdiabetes auf Verlauf und Ausgang der Schwangerschaft, für den Internisten dessen Auswirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel der Mutter nach Beendigung der Schwangerschaft von Interesse sein.

Es ist leicht einzusehen, daß eine beeinträchtigte Glucose-Toleranz während der Schwangerschaft nachhaltige Auswirkungen auf den fetalen Organismus haben muß, denn anhaltend erhöhte Glucosekonzentrationen

werden sich wegen der tierexperimentell gesicherten freien Plazentapassage im fetalen Zuckerhaushalt bemerkbar machen. Der Passagemodus des Insulins ist wahrscheinlich wegen der enzymatischen Degradation in der Plazenta bislang umstritten.

Ditschuneit (1968) konnte zeigen, daß Neugeborene diabetischer Mütter nach Glucoseinfusion mit einer gesteigerten Insulinausschüttung reagierten. Obenshain et al. (1970) fanden bei Kindern diabetischer Mütter erhöhte Insulinspiegel gegenüber Kindern stoffwechselgesunder Frauen. Nach Pedersen (1952) sollen erhöhte Glucosewerte der Mutter in der Spätschwangerschaft zu neonatalen Hypoglykämien führen. Cardell (1953) wies in seinen histologischen Untersuchungen bei Kindern von Frauen mit Diabetes mellitus gehäuft ß-Zellhyperplasien und -hypertrophien nach. Nach den Untersuchungen von Isles et al. (1968) und Mølstedt-Pedersen (1972) hatten Kinder diabetischer Mütter auf Glucosereiz eine erhöhte Insulinantwort, ebenso war bei ihnen nach Glucoseinfusion eine gesteigerte Glucoseschwundrate festzustellen (Haworth und Dilling 1975).

Gillmer et al. (1975) verglichen die mütterliche Glucose-Toleranz in der Schwangerschaft mit dem Kohlenhydratstoffwechsel des Neugeborenen. Sie zeigten, daß eine eingeschränkte Glucose-Toleranz während der Gravidität mit einem gesteigerten postpartalen Glucose-Abbau beim Kind einherging. Die Kinder von diabetischen Müttern hatten ebenfalls erhöhte Insulin-Nüchternwerte und verstärkte Insulinausschüttungen.

Nicht nur eine pathologische Glucose-Toleranz während der Schwangerschaft wirkt sich auf das fetale Wachstum aus, auch der mütterlichen Insulin-Sekretion kommt hierfür eine gewichtige Bedeutung zu. Mehnert et al. (1966), Baumung et al. (1972) und Ledward et al. (1974) beobachteten einen Zusammenhang zwischen einer Einschränkung der mütterlichen Insulin-Sekretion bei normaler Glucose-Toleranz und dem erhöhten Geburtsgewicht der Kinder.

Die perinatale kindliche Mortalität beim Gestationsdiabetes wird in älteren Studien bisweilen mit 20 - 30% angegeben, wobei häufig der

Einfluß mütterlicher Kovariabler wie Alter, Übergewicht, Heredität und geburtshilflich belastende Anamnese wenig Beachtung findet. Gerade diese Faktoren besitzen ein mindestens ebenso großes Risiko für eine übersteigerte kindliche Gewichtsentwicklung wie eine gestörte Glucose-Toleranz.

O'Sullivan et al. (1973) wiesen auf die engen Korrelationen zwischen perinatalem Risiko und mütterlichen Kenngrößen wie Alter und Übergewicht bei den Gestationsdiabetikerinnen hin. Staffeldt et al. (1973) fanden bei Frauen, die vor der Schwangerschaft ein Übergewicht von mehr als 20% hatten, eine in der Schwangerschaft signifikant erniedrigte Glucose-Toleranz, während die Insulin-Sekretion bei ihnen signifikant erhöht war. Gries et al. (1976) fanden bei übergewichtigen Patientinnen eine gesteigerte Insulin-Sekretion und eine verminderte Insulin-Wirkung. Der Einfluß des Alters der Mutter im Sinne einer verminderten Insulin-Sekretion und herabgesetzten Insulin-Wirkung wird ebenfalls beschrieben (Crockford et al. 1966, Johansen 1973).

Auch die geburtshilflich belastende Anamnese hat enge Beziehungen zur kindlichen Gefährdung (Muck und Christ 1973, Staffeldt et al. 1973, Guttorm 1974). Sie scheint für die fetale Gewichtsentwicklung ein noch belastenderer Faktor zu sein als eine abnormale Glucose-Toleranz (Bellmann 1979).

Der Einfluß einer familiären Diabetesbelastung auf die Entstehung eines Gestationsdiabetes ist gut dokumentiert (Muck und Christ 1973, Guttorm 1974). Cerasi und Luft (1967) stellten anhand ihrer intravenösen GTT's die Hypothese auf, daß der Insulin-Sekretionstyp genetisch determiniert ist. Im Einklang dazu fanden Perley und Kipnis (1966) eine große intraindividuelle Konstanz der Insulin-Sekretion beim oGTT.

Es ist nicht verwunderlich, daß die geburtshilfliche Relevanz einer gestörten Glucose-Toleranz lange zu hoch bewertet wurde (Posner et al. 1971). Da bei den Untersuchungen über Stoffwechselstörungen gerade Frauen mit den o.g. prädisponierenden Merkmalen selektioniert wurden und die Bedeutung dieser Merkmale für die Entstehung eines Gestationsdiabetes nicht hoch genug bewertet wurde, mußte dies zu einer Überschätzung

der Beziehungen zwischen gestörter Glucose-Toleranz und kindlicher Morbidität bzw. Mortalität führen. So wird in neueren Studien von O'Sullivan et al. (1973), Lang et al. (1975) und Drury et al. (1977) ein deutlich geringeres perinatales Risiko bei gestörter Glucose-Toleranz gefunden.

Interessant ist, daß eine diagnostizierte Beeinträchtigung des Kohlenhydratstoffwechsels kaum einen Einfluß auf die Terminierung des Partus hat (Khojandi et al. 1974, Haworth und Dilling 1975, Engelhardt et al. 1976).

Nach Beendigung der Schwangerschaft tritt nach einer passageren Verschlechterung der Glucose-Toleranz (ca. 24-48 Std.) eine Besserung der Stoffwechsellage ein (Auinger 1974). Yen et al. (1971) fanden noch mehrere Wochen post partum eine überschießende Insulin-Antwort auf den Glucosereiz, während die Glucose-Toleranz schon nach wenigen Tagen wieder normalisiert war.

Es stellt sich die Frage, ob und inwieweit die Belastungen des Kohlenhydratstoffwechsels durch die Schwangerschaft einen dauerhaften Schaden an der ß-Zelle verursachen können, denn es ist vorstellbar, daß das Inselzellorgan durch den Streß einer Gravidität vorzeitig seine normale Funktion einstellt.

Danach müßte eine Frau mit einer höheren Zahl von Schwangerschaften eher einen Diabetes mellitus entwickeln als eine Nullipara. Pyke (1956), Fitzgerald et al. (1961) und Middleton und Caird (1968) zeigten tatsächlich eine Verschlechterung der Kohlenhydrattoleranz mit zunehmender Paritätenzahl, ein Befund, der durch die Ergebnisse von Vinke et al. (1959) nicht bestätigt werden konnte. Demgegenüber ist auch über Remissionen eines Diabetes während der Schwangerschaft berichtet worden (Sheldon und Coleman 1974). Unverkennbar ist das häufigere Vorkommen eines Diabetes mellitus bei Frauen mit sehr vielen Kindern, doch scheint es in den verschiedenen Ländern und bei verschiedenen Rassen ein differentes Verhalten zu geben, dessen Systematik noch nicht aufgedeckt ist (Übersicht Heisig 1975).

Da zu erwarten ist, daß sich nur eine echte Störung des Kohlenhydratstoffwechsels während der Schwangerschaft auf das Diabetes-Risiko der Mutter nach der Schwangerschaft auswirken wird, gilt es in besonderem Maße das Vorliegen einer echten Pathologie von noch physiologischem Verhalten des Stoffwechsels zu unterscheiden.

Zur Oberprüfung des Kohlenhydratstoffwechsels wird üblicherweise der Glucose-Toleranztest (GTT) herangezogen, der im oralen (oGTT) und im intravenösen (ivGTT) Verfahren angewendet wird. Ober die Beurteilung eines GTT herrscht bislang keine Einigkeit. Besonders beim oGTT tragen methodische Variationen dazu bei, daß es keine einheitliche Ergebnisinterpretation gibt. Diese Variationen beziehen sich auf:

1. Die Menge der applizierten Glucose
   (In England wird heute mit 50 g belastet, in Skandinavien mit 75g, in den USA und in Deutschland mit 100g Glucose. Daneben gibt es körpergewichtsbezogene Dosierungen, und zwar 1.5g/kg KG (Auinger 1968) und 1.75g/kg KG (Hüter 1966).
2. Den zeitlichen Abstand der Blutentnahmen
   (halbstündlich, stündlich)
3. Den Ort der Blutzuckerentnahme
   (kapillär - z.B. Korp und Kogovits (1973), venös - z.B. O'Sullivan und Mahan 1964)
4. Die Methodik der Blutzuckerbestimmung
   (Reduktionsmethode, enzymatische Methoden)
5. Das Stadium der Schwangerschaft zum Zeitpunkt des oGTT
   (zunehmender Einfluß des Gestationsalters)
6. Auswahlkriterien für einen Test
   (mögliche Selektion von Patientinnen mit Risikomerkmalen)
7. Verhaltensmodalitäten für die Durchführung
   (vorherige Ernährung, Nüchternperiode vor Testbeginn, Körperhaltung während des Tests)

8. Kontrollkollektive
(identisches Kollektiv postpartal, differentes Kollektiv während der Schwangerschaft).

Aufgrund dieser mangelnden Einheitlichkeit gibt es auch unterschiedliche Normkriterien der einzelnen Autoren (z.B. O'Sullivan und Mahan 1964, Korp und Rogovits 1973, Bellmann 1979).

1,5. Zielsetzung.

Da die Konfidenz des Ergebnisses eines Glucose-Toleranztestes während der Gravidität letztlich erst durch die Entwicklung des mütterlichen Kohlenhydratstoffwechsels nach der Schwangerschaft überprüft werden kann, nämlich dann, wenn der Nachweis über signifikante Häufungen des Diabetes mellitus von Frauen mit pathologischem GTT mehrere Jahre nach der Schwangerschaft geführt werden kann, erscheinen langjährige Stoffwechselkontrollen dieser Frauen besonders sinnvoll.

Zur Zeit lassen sich prognostische Überlegungen über das Diabetes-Risiko einer gestörten Glucose-Toleranz in der Schwangerschaft nur auf Grund der Ergebnisse von O'Sullivan in Boston anstellen. Danach sollen Frauen mit einem Gestationsdiabetes 15 Jahre nach der Schwangerschaft doppelt so häufig einen manifesten Diabetes bekommen wie stoffwechselgesunde Frauen. Doch sollte bei der Beurteilung der Studie berücksichtigt werden, daß bei dieser Untersuchung ein mit diabetischen Risikomerkmalen angereichertes Patientengut erfaßt wurde, so daß die Allgemeingültigkeit der Ergebnisse nicht ohne Einschränkung gesehen werden kann.

In dieser Studie sollte die Bedeutung einer in der Schwangerschaft festgestellten Störung der Glucose-Toleranz für den mütterlichen Kohlenhydratstoffwechsel nach Beendigung der Schwangerschaft überprüft werden. Dabei sollte auf die Frage eine Antwort zu geben versucht werden, ob eine in der Schwangerschaft aufgetretene Störung postpartal bestehen bleibt und ob sich ein unauffälliger Kohlenhydratstoffwechsel verschlechtert.

Es sollten arbiträre Grenzen des oGTT auf Zuverlässigkeit und Aussagekraft im Hinblick auf die weitere Entwicklung des Zuckerhaushaltes überprüft werden.

Es sollte die Insulinsekretion bei gestörter und normaler Glucose-Toleranz innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft beschrieben werden. Dabei sollten außerhalb der Schwangerschaft unter Zuhilfenahme der C-Peptid-Analytik Erkenntnisse über den Insulin-Metabolismus bei guter bzw. schlechter Glucose-Toleranz gewonnen werden. Zusätzlich sollte das Verhalten des Wachstumshormons beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft beschrieben werden.

Ferner sollten die Einflüsse von mütterlichen und kindlichen Kovariablen und die Beziehungen zwischen Glucose-Toleranz und Insulin-Sekretion innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft herausgestellt werden.

Da die Überprüfung des Kohlenhydratstoffwechsels bei dieser Studie 2-5 Jahre nach der Schwangerschaft erfolgte, sind die gefundenen Resultate lediglich als Zwischenergebnisse zu sehen, deren endgültige Interpretation erst im Zusammenhang mit weiteren Verlaufskontrollen über wesentlich größere Zeiträume möglich sein wird.

2. Methodik

2.1. Kollektiv

Das untersuchte Kollektiv wurde zusammengestellt, indem 460 Patientinnen, die in den Jahren 1971 bis 1973 zur Entbindung stationär in der Bonner Universitäts-Frauenklinik aufgenommen worden waren, zur Durchführung eines oralen Glucose-Toleranztests (oGTT) in die Frauenklinik Bonn einbestellt wurden. Diese Untersuchung sollte als Kontrolle des Kohlenhydratstoffwechsels dienen, der während der Schwangerschaft mit Hilfe des oGTT zwischen der 32.SSW und der 43.SSW überprüft worden war.

Die Namen wurden zufällig aus den vorliegenden Listen ermittelt, wobei darauf geachtet wurde, daß man zwei Untergruppen von je 230 Patientinnen erhielt, die sich - nach den für venöses Blut geltenden Normkriterien des oGTT von O'Sullivan und Mahan (1964) - in "pathologisch" und "normal" unterscheiden ließen (Abb. 1).

Von den angeschriebenen 460 Frauen erschienen dann zwischen 1975 und 1977 zum Test außerhalb der Schwangerschaft insgesamt 130 (= 28.3%), die damit dem direkten Vergleich der beiden Untersuchungen innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft zugänglich waren. Die Hälfte der Frauen reagierte nicht auf das Schreiben, der Rest von etwa 20% war wegen Änderung der Adresse nicht erreichbar.

Es wurden nur solche Frauen einem erneuten Test unterzogen, die zum Testzeitpunkt nicht gravide waren, die keinerlei Begleiterkrankungen hatten, welche nach den bisherigen Erkenntnissen zu einer Beeinträchtigung des Kohlenhydratstoffwechsels führen können, und die außer Vitaminen und gelegentlich Analgetica keine Medikamente einnahmen. Ein zwischen den beiden Testdaten innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft erfolgter Partus war kein Ausschlußkriterium.

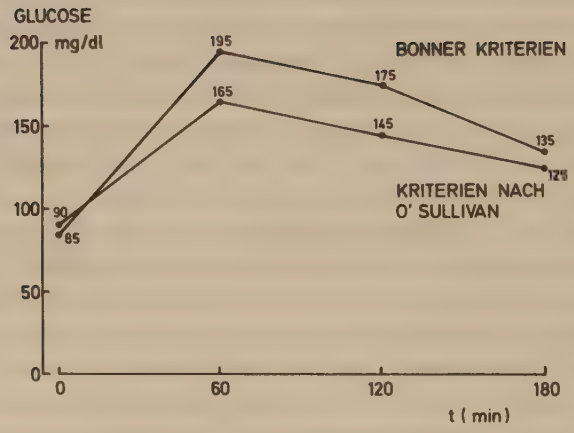


Abb. 1: Normkriterien des oGTT
Obere Kurve: Bonner Kriterien für kapilläres Blut (95.Percentile)
Untere Kurve: O'Sullivan-Kriterien für venöses Blut ($\bar{x}$ +2s)
(Pathologisches Testergebnis, wenn zwei oder mehr Werte überschritten werden).

Aus Tab.1 ist ersichtlich, daß im Gesamtkollektiv der zeitliche Abstand zum oGTT innerhalb der Schwangerschaft 3.2 Jahre betrug (Min. 1.8, Max. 4.9, Range 3.1). Die Patientinnen waren durchschnittlich 31.6 Jahre alt (Min. 20.0, Max. 45.0, Range 25.0). Dabei ergab sich ein "Prozentgewicht" (d.h. das relative Ober- bzw. Untergewicht) von 102.6% im Mittel (Min. 73, Max. 157, Range 84).

Während der Schwangerschaft nahmen die 130 Patientinnen durchschnittlich 10.7 kg zu (Min. 0, Max. 24, Range 24). Der oGTT erfolgte im Mittel in der 37.SSW (Min. 26, Max. 43, Range 17). Der Partus lag dabei durchschnittlich in der 40.SSW (Min. 34, Max. 43, Range 9). Das mittlere Kindgewicht betrug 3417 g (Min. 2380, Max. 4670, Range 2290).

Bei dem so gewonnenen Kollektiv konnte man wiederum nach den Kriterien von O'Sullivan und Mahan eine Einteilung in eine "pathologische" und eine "normale" Untergruppe vornehmen. Demzufolge erschienen zum Kontroll-Test außerhalb der Schwangerschaft 59 Patientinnen (= 45.4%), die während der Schwangerschaft ein auffälliges, und 71 Frauen (= 54,6%), die ein damals unauffälliges Testergebnis aufwiesen.

Wie aus Tab. 2 hervorgeht, unterschieden sich diese beiden Untergruppen in bezug auf die kindlichen und mütterlichen Kovariablen wie SSW-Test, SSW-Partus, Gewichtszunahme während der Schwangerschaft, Schwangerschaftskomplikationen, Kindsgeschlecht, Kindsgewicht, Alter der Mutter, zeitlicher Abstand der beiden Tests, familiäre Diabetesbelastung und "Prozentgewicht" nicht voneinander.

2.2. Testverfahren

Die Patientinnen wurden aufgefordert, drei Tage vor dem Test eine kohlenhydratreiche Mischkost zu sich zu nehmen und jegliche Medikamenteneinnahme einzustellen. 12 Stunden vor Testbeginn sollte eine absolute Nüchternperiode eingelegt werden, wozu Essen, Trinken und auch Rauchen gezählt wurde.

KENNGROESSE	n	x̄	S. D.	S.E.M.	MIN.	MAX.	RANGE
SSW - TEST	130	37.7	2.25	0.22	26.0	43.0	17.0
SSW - PARTUS	130	40.2	1.46	0.13	34.0	43.0	9.0
GEWICHTSZU - NAHME - SS IN kg	130	10.7	4.25	0.37	0.0	24.0	24.0
KINDSGEWICHT IN g	130	3417.1	495.2	43.4	2380.0	4670.0	2290.0
ALTER - NSS IN JAHREN	130	31.6	5.51	0.48	20.0	45.0	25.0
ZEITLICHER TESTABSTAND IN JAHREN	130	3.2	0.70	0.06	1.80	4.90	3.10
„PROZENT- GEWICHT"	130	102.6	14.3	1.26	73.0	157.0	84.0

Tab. 1: Charakterisierung der Kenngrößen von Mutter und Kind im Gesamtkollektiv (n = 130) des oGTT innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft.

Kenngroesse	Klassifikation nach O'Sullivan-Kriterien	$\bar{x}$	♀	♂	Gestose		ABO-/Rh-Inkompat.		drohende Frühgeb.		fam Diabetesbel	
					ja	nein	ja	nein	ja	nein	ja	nein
SSW Test	p n	37.7 37.6										
SSW Partus	p n	39.9 40.4										
Gewichtszunahme während SS	p n	10.9 10.3										
Komplikationen während SS	p n				25 27	34 44	3 3	56 68	2 1	57 70		
Kinds-geschlecht	p n		29 36	30 35								
Kinds-gewicht	p n	3468 3374										
Alter der Mutter	p n	32.2 31.0										
Abstand der Testzeitpunkte	p n	3.1 3.3										
fam. Diabetes-belastung	p n										18 12	41 59
„Prozentgewicht"	p n	104 5 101.1										

Tab. 2: Charakterisierung der Kenngrößen von Mutter und Kind im Gesamtkollektiv (n = 130) des oGTT innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft nach Unterscheidung anhand der O'Sullivan-Kriterien in "pathologisches" und "normales" Teilkollektiv.

p = pathologisch (n = 59)

n = normal (n = 71)

Der Beginn des Tests war in der Regel um 8.00 Uhr. Nach Befragen der Patientin über das Einhalten der Testmodalitäten wurde der Nüchternwert abgenommen. Hierbei, wie auch zu den restlichen Testzeitpunkten, wurde sowohl venöses Blut aus einer peripheren Vene, als auch Kapillarblut aus der Fingerbeere gewonnen. Danach bekamen die Patientinnen 400 ml eines Oligosaccharid-Gemisches (Dextro-oGT®) der Fa. Boehringer zu trinken. Diese speziell für den Glucose-Belastungstest hergestellte Lösung enthält 17g wasserfreie Glucose, 13g Maltose, 11g Maltotriose und 53g höhere Oligosaccharide. Nach Hydrolyse im Verdauungstrakt entspricht das einer Menge von 100g wasserfreier Glucose.

Nach dem Trunk blieben die Patientinnen, ohne zu essen, zu trinken und zu rauchen, drei Stunden lang möglichst ruhig sitzen. Nach 60, 120 und 180 Minuten erfolgten die weiteren Blutentnahmen.

Aus dem Kapillarblut wurde unmittelbar nach Beendigung des Tests die Glucose bestimmt. Das venöse Blut wurde bei 3000 Upm zentrifugiert, das Serum in Eppendorf-Gefäße pipettiert und bis zur chemischen Analyse von Insulin, C-Peptid und hGH auf -20°C tiefgefroren.

Das Abseren und Einfrieren erfolgte ebenfalls unmittelbar nach Testende. Bei einer Patientin konnte aus labortechnischen Gründen keine Glucosebestimmung aus dem Kapillarblut vorgenommen werden.

Es war sichergestellt, daß das Testverfahren weitestgehend mit demjenigen innerhalb der Schwangerschaft übereinstimmte (Fenyes 1977). Damit war auch von dieser Seite eine ausreichende Vergleichbarkeit beider oGTT's gewährleistet.

2.3. Chemische Analytik

2.3.1. Glucose

Die Glucose im Kapillarblut wurde nach einer modifizierten Hexokinase-Methode bestimmt, d.h., das Serum wurde vor Zusatz der Reagenzien nicht enteiweißt (Bergmeyer et al. 1974). Bei dieser Methode wird die Glucose in Anwesenheit von ATP und Hexokinase in Glucose-6-Phosphat übergeführt:

$$\text{Glucose} + \text{ATP} \xrightarrow[Mg^{++}\ K^{+}]{\text{Hexokinase}} \text{G-6-P} + \text{ADP}$$

In einem weiteren Schritt wird unter Einwirkung von Glucose-6-Phosphatdehydrogenase (G-6-PDH) und NADP Glucose-6-Phosphat in 6 Phosphoglukonat (6-PG) umgewandelt.

$$\text{G-6-P} + \text{NADP} + H_2O \xrightarrow{\text{G-6-PDH}} \text{6-PG} + \text{NADPH} + H^+$$

Die dabei entstehende Menge von NADPH ist äquivalent der bei dieser Reaktion umgesetzten Menge an Glucose-6-Phosphat bzw. Glucose und kann im optischen Test nach Warburg gemessen werden.

Die Reaktion ist unbedingt spezifisch für Glucose, denn die entstehenden phosphorylierten Fructose und Mannose gehen wegen der Spezifität von Glucose-6-Phosphatdehydrogenase für Glucose-6-Phosphat nicht in den Ablauf der chemischen Reaktion ein. Die Maßeinheit war mg/100 ml (s.a. Tab. 3).

Der V_k von Tag zu Tag betrug 1.3%.

Für die Durchführung des Tests wurden die Reagenzien der Fa. Boehringer verwendet.

23.2. Insulin-, C-Peptid-, hGH-Prinzip

Die Bestimmung von Insulin, C-Peptid und hGH wurde mit Hilfe des Radioimmunoassay durchgeführt. Bei diesem von Yalow und Berson (1960) zuerst für das Insulin beschriebenen Prinzip konkurrieren markiertes Insulin ("Tracerhormon") und im Serum vorhandenes Insulin um einen spezifischen Antikörper. Dabei wird um so mehr markiertes Hormon vom Antikörper verdrängt, je mehr Hormon im Serum vorhanden ist.

PARAMETER	MASSEINHEIT IM TEST	UMRECHNUNG IN nmol / l
GLUCOSE	1 mg / dl	5.56×10^{4}
INSULIN	1 µU / ml	6.43×10^{-3}
C-PEPTID	1 ng / ml	2.76×10^{-1}
hGH	1 ng / ml	4.65×10^{-2}

Tab. 3: Umrechnungen der Maßeinheiten der Parameter Glucose, Insulin, C-Peptid und hGH in nmol/l.

2.3.2.1 Radioimmunoassay-Insulin

Zur Insulinbestimmung wurde das Radioimmunbesteck der Firma Hoechst verwendet (Standard:Schweineinsulin; Tracer:^{125}J-Insulin; spezifische Aktivität 100-200 mCi/mg, 6 mcU/ml; Antikörper: Anti-Schweineinsulin-Serum vom Meerschweinchen, Reagenzien der Behringwerke AG).

Die Trennung von freiem und antikörpergebundenem Insulin erfolgte nach der Methode von Meade und Klitgaard (1962) durch den Ionenaustauscher Amberlite CG 400 I.

Der V_k interassay von Tag zu Tag wurde mit Hilfe von einem firmeneigenen (Serum 1) und drei hauseigenen (Serum 2-4) Kontrollseren berechnet. Er betrug bei Serum 1 4.9% ($\bar{x}$ = 68, s = 3.35, n = 10), bei Serum 2 9.1% ($\bar{x}$ = 26.4, s = 2.41, n = 10), bei Serum 3 8.9% ($\bar{x}$ = 66, s = 5.89, n = 10) und Serum 4 4.9% ($\bar{x}$ = 122, s = 5.96, n = 10).

Der V_k intraassay wurde mit Hilfe von drei Kontrollseren (Serum 1-3) ebenfalls aus 10 Versuchen berechnet. Er betrug bei Serum 1 6,2% ($\bar{x}$ = 29.3, s = 1.83, n = 10), bei Serum 2 4.0% ($\bar{x}$ = 50, s = 2.02, n = 10) und bei Serum 3 8.2% ($\bar{x}$ = 28, s = 2.31, n = 10).

Die Empfindlichkeit lag knapp unter 10 mcU/ml.

2.3.2.2. Radioimmunoassay-C-Peptid

Die Bestimmung des C-Peptid im Serum erfolgte mit Hilfe der Reagenzien der Fa. Byk-Mallinckrodt (RIA-mat®). Standard: 50 ng/ml = 13.82 nmol/l C-Peptid mit 6 Verdünnungsstufen bis 1.56 ng/ml = 0.43 nmol/l; Tracer: ^{125}J-C-Peptid, ca. 2 mcCi, 74 kBq; Antikörper-C-Peptid-Antiserum vom Kaninchen).

Die Trennung von freiem und antikörpergebundenem C-Peptid erfolgte auf dem Wege der Doppelantikörpermethode mit Ziegen-Anti-Kaninchen-Gammaglobulin. Das Fließschema ist der Abb. 2 zu entnehmen.

Der V_k interassay wurde unter Zuhilfenahme von 8 hauseigenen Kontrollseren aus 9-10 Versuchen berechnet. Er betrug bei Serum 1 9,6% ($\bar{x}$ = 1.1, s = 0.1, n = 10), bei Serum 2 5.7% ($\bar{x}$ = 2.66, s = 0,15, n = 10), bei Serum 3 15.6% ($\bar{x}$ = 2.61, s = 0.52, n = 10), bei Serum 4 17.7% ($\bar{x}$ = 2.77, s = 0.49, n = 9), bei Serum 5 8.0% ($\bar{x}$ = 0.84, s = 0.07, n = 10), bei Serum 6 17.1% ($\bar{x}$ = 2.87, s = 0.49, n = 10), bei Serum 7 12.2% ($\bar{x}$ 3.88), s = 0.8, n = 10) und bei Serum 8 16.0% ($\bar{x}$ = 2.42, s = 0,38, n = 10).

Der V_k intraassay wurde mit Hilfe von 4 hauseigenen Kontrollseren aus 10 Versuchen berechnet. Er betrug bei Serum 1 4.6% ($\bar{x}$ = 1.1, s = 0.05, n = 10), bei Serum 2 5.2% ($\bar{x}$ = 2.76, s = 0.01, n = 10), bei Serum 3 3.8% ($\bar{x}$ = 2.87, s = 0.01, n = 10) und bei Serum 4 4.3% ($\bar{x}$ = 3.88, s = 0,17, n = 10).

Die Empfindlichkeit der Meßmethode (d.h. die untere Bestimmungsgrenze) betrug 0.6 ng/ml = 0,17 nmol/l.

2.3.2.3. Radioimmunoassay-hGH

Zur hGH-Bestimmung im Serum wurden die Reagenzien der Fa. Pharmacia Diagnostics (Phadebas hGH PRIST®) verwendet.

Testprinzip:

In der ersten Inkubationsphase reagiert an Papierscheiben gebundenes Anti-hGH mit dem hGH des Patientenserums bzw. der Standardprobe, und es kommt zur bekannten Antigen-Antikörper-Komplexbildung. Im zweiten Inkubationsschritt wird ein radioaktiv markierter Antikörper gegen hGH hinzugegeben, so daß sich ein Doppelkomplex ausbildet, dessen Radioaktivität gemessen werden kann. Dabei erhöht sich die Radioaktivität proportional dem Gehalt an Serum-hGH. (Standard:

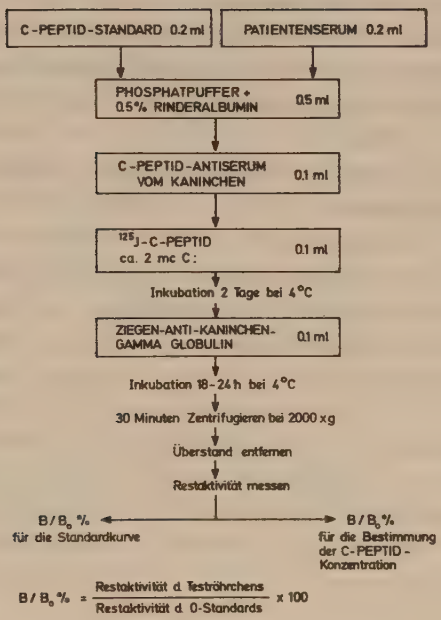


Abb. 2: Fließschema der Ansätze des C-Peptid-Radioimmunoassay (Reagenzien der Fa. Byk-Mallinckrodt).

150mU/l in Pferdeserum; Antikörper + Tracer: Anti-hGH-^{125}J vom Kaninchen, 0.8mcg, 6mcCi).

Der V_k interassay wurde mittels 6 Kontrollseren (Serum 1-6) aus 30 Versuchen berechnet. Er betrug bei Serum 1 8.5% ($\bar{x}$ = 13.38, s = 1.14, n = 30), bei Serum 2 8.1% ($\bar{x}$ = 7.03, s = 0.57, n = 30), bei Serum 3 11.3% ($\bar{x}$ = 4.52, s = 0.51, n = 30), bei Serum 4 11.0% ($\bar{x}$ = 4.18, s = 0.46, n = 30), bei Serum 5 10.9% ($\bar{x}$ = 10.71, s = 1.17, n = 30) und bei Serum 6 9.7% ($\bar{x}$ = 7.7, s = 0.75, n = 30).

Mit dieser Methode konnten Spiegel ab 0.5 mU/l = 0.25 mcg/l hGH gemessen werden.

Alle chemischen Bestimmungen wurden in den Laboratorien der Universitäts-Frauenklinik Bonn durchgeführt. Die Messung der Radioaktivität bei der Analytik von Insulin, C-Peptid und hGH erfolgte in einem Auto-Gamma-Meßplatz der Fa. Packard, Modell 5220.

2.4. Auswertung

2.4.1. Variable

2.4.1.1. Gemessene Daten

Von den Parametern Glucose und Insulin wurden die Werte zu den Testzeitpunkten nüchtern (= 0 Min.), 60 Min., 120 Min. und 180 Min. innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft gemessen. Wegen Fehlens einzelner Daten ergaben sich bei der Glucose Kollektivgrößen zwischen n = 127 und n = 130.

Beim Insulin ergaben sich außerhalb der Schwangerschaft Fallzahlen zwischen n = 128 und n = 130, während innerhalb der Schwangerschaft mit den Daten von 78 Patientinnen gearbeitet werden konnte. Dabei stand der Insulin-180-Min.-Wert lediglich in 7 Fällen zur Verfügung, so daß er wegen der zu geringen statistischen Aussage-

kraft nicht in den Ergebnistabellen und weiterführenden Rechnungen erscheint, sondern in den graphischen Wiedergaben der Insulin-Mittelwerte zur Vervollständigung und Abrundung des Bildes dient.

Nur außerhalb der Schwangerschaft wurden Meßergebnisse vom C-Peptid und Wachstumshormon hGH zu den 4 Testzeitpunkten zusammengestellt. Auch bei diesen Parametern entstanden (oft durch zu geringe Mengen an Serum) unterschiedlich große Kollektive. Da die entsprechende Analytik des C-Peptid und des hGH bei den untersuchten Patientinnen innerhalb der Schwangerschaft nicht durchgeführt worden war, konnte mit den Werten außerhalb der Schwangerschaft natürlich keine vergleichende Untersuchung angestellt werden. Sie sollten eher zur weiterführenden Diagnostik der Insulinsekretion bei oraler Glucosebelastung dienen.

2.4.1.2. Berechnete Daten

Zur Beurteilung der Reaktion der pankreatischen Beta-Zelle auf die Stimulation durch Glucose wurde der Quotient Insulin/Glucose (I/G) zu den entsprechenden Testzeitpunkten während und außerhalb der Schwangerschaft gebildet. Nur außerhalb der Schwangerschaft wurden analog dazu die Quotienten C-Peptid/Glucose (C/G) und C-Peptid/Insulin (C/I) berechnet.

Neben den oben aufgeführten Testzeitpunkten wurden von den Parametern Glucose, Insulin, I/G, C-Peptid, C/G und C/I noch Flächenberechnungen angestellt.

Die Abb. 3 und 4 zeigen schematisch die Darstellung der Gesamt- und der einzelnen Teilflächen. Wichtig dabei ist, daß die Zeitspannen zwischen zwei benachbarten Testzeitpunkten jeweils gleich groß, d.h. als äquidistante Strecken anzusehen sind. Sie gehen daher in die Flächenberechnung als Faktor 1 ein.

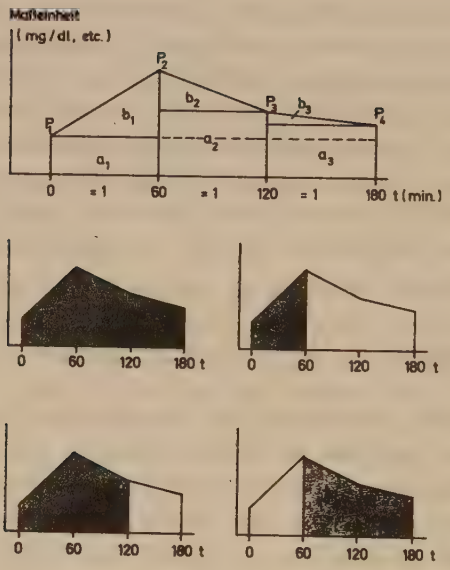


Abb. 3: Schematische Darstellung der Flächen F_1, F_2, F_3 und F_4.

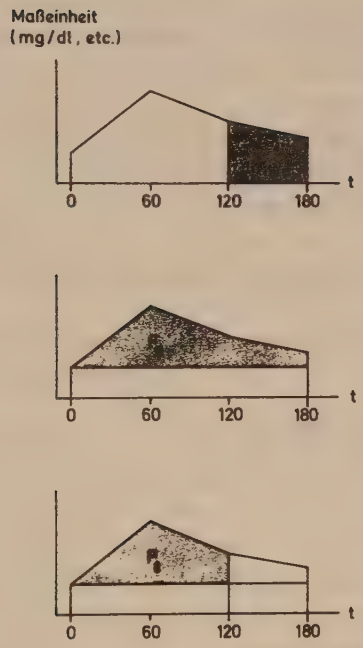


Abb. 4: Schematische Darstellung der Flächen F_5, F_6 und F_8.

Zur Berechnung wurden folgende Gleichungen aufgestellt:

a_1 = Min. (P_1, P_2) x 1

b_1 = Absolutwert (P_2-P_1) : 2

a_2 = Min. (P_2, P_3) x 1

b_2 = Absolutwert (P_3-P_2) : 2

a_3 = Min. (P_3, P_4) x 1

b_3 = Absolutwert (P_4-P_3) : 2

$$a_1 + b_1 = c_1$$

$$a_2 + b_2 = c_2$$

$$a_3 + b_3 = c_3$$

Daraus ergibt sich (s. Abb. 3):

$F_1 = c_1 + c_2 + c_3$

$F_2 = c_1$

$F_3 = c_1 + c_2$

$F_4 = c_2 + c_3$

$F_5 = c_3$

$F_6 = F_1 - 3 \times a_1$

$F_8 = F_3 - 3 \times a_1$

Zusätzlich wurden die Verhältnisse der Flächen $F_2 : F_4$ und $F_3 : F_5$ in die Berechnung miteinbezogen.

Vom Insulin und dem Quotienten I/G innerhalb der Schwangerschaft konnten wegen des meist fehlenden 180 Min.-Wertes nur die Flächen F_2,F_3 und F_8 gebildet werden. Von allen anderen Parametern wurden sämtliche aufgeführten Flächen berechnet.

2.4.1.3. Kovariable

Neben den gemessenen und errechneten Stoffwechseldaten wurden als Kovariable die Kenngrößen von Mutter und Kind in die Betrachtung einbezogen. Folgende Angaben aus der Schwangerschaft lagen über die Patientinnen bereits vor:
Alter, Gewichtszunahme während der Gravidität, familiäre Diabetesbelastung, Schwangerschaftskomplikationen (drohende Frühgeburt, ABO- und Rh-Inkompatibilität, leichte Gestoseformen), die Schwangerschaftswoche, in der der oGTT erfolgte ("SSW-Test"),und der Zeitpunkt der Entbindung ("SSW-Partus").

Vom Kind lagen das Geschlecht und das Geburtsgewicht als Betrachtungsgrößen vor.

Beim Test außerhalb der Schwangerschaft kamen an Daten der zeitliche Abstand zwischen den Tests innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft ("Testabstand"),die Gesamtparität, die Körpergröße und das akutelle Gewicht hinzu. Aus der Build and Blood Pressure Study (Bd. 1, Society of Actuaries, Chicago, 1959) wurde mit Hilfe der Angaben über Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht der Wert des durchschnittlichen Gewichtes entnommen und in Relation zum tatsächlichen Gewicht gesetzt. Mit dem daraus resultierenden "Prozentgewicht" wurden dann die erforderlichen weiteren Berechnungen angestellt.

2.4.2. Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. R. Schönhardt am Institut für Medizinische Statistik, Dokumentation und Datenverarbeitung der Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. Oberhoffer).

Die Daten aller Patientinnen waren in einer Plattendatei auf dem IBM 370/125-Computer gespeichert. Für alle Auswertungen wurden

spezielle Computer-Programme durchgeführt, die in der Sprache PL/I geschrieben wurden.

Von allen Variablen wurden Mittelwert ($\bar{x}$, mean), Standardabweichung (SD, S), Standardfehler des Mittelwertes (SEM), Minimum (Min.) Maximum (Max.) und Spannweite (Range) bestimmt. Zusätzlich wurden alle Werte log-transformiert, um die statistischen Größen wie Mittelwert, Standardabweichung, etc. auf der Basis der log-Normalverteilung zu berechnen.

Mit Hilfe von angefertigten Histogrammen wurde überprüft,ob die einzelnen Variablen eher eine Normalverteilung oder eine log-Normalverteilung aufwiesen. Wie sich bei der Darstellung der Ergebnisse zeigte, war es nicht immer möglich, die Variablen der einen oder anderen Verteilungsform eindeutig zuzuordnen.

Entsprechende Variablen in der Schwangerschaft und außerhalb der Schwangerschaft wurden mit Hilfe des Paardifferenzen-Tests nach Wilcoxon auf Unterschiede geprüft. Hier, so wie in allen anderen durchgeführten statistischen Tests, wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% vorgegeben.

Alle Variablen der Parameter Glucose, Insulin und des Quotienten I/G innerhalb der Schwangerschaft wurden bezüglich des Kindsgeschlechtes auf Unterschiede geprüft. Hierzu wurde der U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney herangezogen.

Bei den Korrelationsrechnungen wurden jeweils der parametrische und der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient ermittelt, wobei zumeist nur letzterer für die weiteren Betrachtungen verwertet wurde.

Unter Zuhilfenahme der $\hat{z}$-Transformation wurde der Vergleich einiger der geschätzten parametrischen Korrelationskoeffizienten durchgeführt. Dazu mußte allerdings angenäherte Normalverteilung vorausgesetzt werden.

Sich entsprechende Variablen aus jeweils 2 Randkollektiven, die anhand der Kenngrößen von Mutter und Kind oder anhand von Stoffwechselparametern gebildet waren, wurden mit Hilfe des verteilungsunabhängigen U-Tests nach Wilcoxon, Mann und Whitney auf Unterschiede geprüft (Sachs 1972).

3. Ergebnisse

3.1 oGTT innerhalb der Schwangerschaft

3.1.1. Beschreibung der Parameter

3.1.1.1. Parameter Glucose

3.1.1.1.1. Verteilungsform

Für alle Variablen des Parameters Glucose konte eine Normalverteilung nachgewiesen werden. Als Beispiel ist in Abb. 5 das Histogramm der Variablen Glucose 60 Min. dargestellt.

3.1.1.1.2. Mittelwerte, Standardabweichungen, Standardfehler der Mittelwerte, Minima, Maxima, Range

Wie aus Tab. 4 hervorgeht, fand sich im Gesamtkollektiv im Mittel ein Nüchternwert von 73.7 mg/100ml, 60 Min. nach der Glucosebelastung war die Glucosekonzentration durchschnittlich 165.9 mg/100 ml. Dies bedeutet einen Anstieg um 92.2 mg/100 ml (= 125%). Nach 2 Stunden betrug die mittlere Glucosekonzentration 139.3 mg/100 ml, entsprechend einem Anstieg gegenüber dem Nüchternwert von 65.6 mg/100ml (= 89%). Nach 180 Min. lagen die Mittelwerte der Glucosespiegel noch um 33.6mg/100ml höher als die Ausgangswerte. Gemessen wurden hier im Mittel 107.5mg/100ml, gleichbedeutend einem Anstieg um 46% gegenüber dem Nüchternwert.

Die Streubreite als Ausdruck der unterschiedlichen individuellen Reaktion des Organismus auf die Zuckerbelastung zeigt sich in den Angaben für SD und SEM. Sie war naturgemäß im Nüchternzustand am geringsten, nach 60 Min. am ausgeprägtesten.

Abb. 6 zeigt die unterschiedlichen Glucose-Profile von 4 Patientinnen, deren Variabilität mit zur Streuung um den Mittelwert beiträgt.

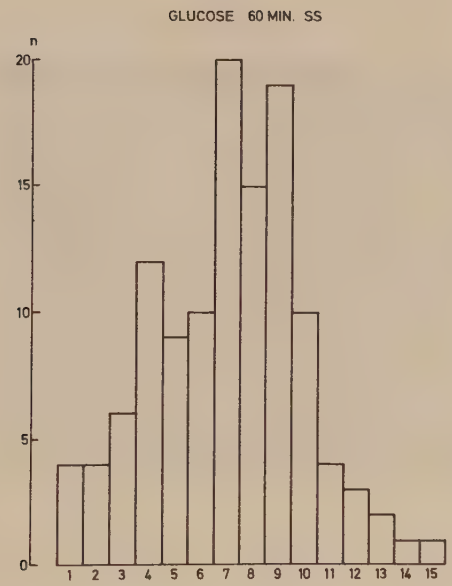


Abb. 5: Histogramm der Variablen Glucose 60 Min. (SS) nach Einteilung in 15 Klassen, Klassenbreite 7.5 mg%.

VARIABLE	n	V.F.	$\bar{x}$	S.D.	S.E.M.	$\bar{x}$ +2 S.D.	$\bar{x}$ - 2 S.D.	MIN	MAX	RANGE
GLUCOSE										
0 Min.	130	normal	73.7	10.5	0.92	94.7	52.7	45.0	113.0	68.0
60 Min.	130	"	165.9	31.2	2.74	228.4	103.4	95.0	292.0	197.0
120 Min	130	"	139.3	27.6	2.42	194.6	84.0	85.0	210.0	125.0
180 Min.	128	"	107.5	24.9	2.20	157.3	57.6	50.0	165.0	115.0
F_1	128	"	396.9	58.5	5.17	513.9	279.9	266.0	560.5	294.5
F_3	130	"	272.4	43.1	3.78	358.7	186.2	186.0	404.0	218.0
F_6	128	"	175.4	53.9	4.77	283.3	67.5	38.0	346.0	308.0
F_8	130	"	125.0	39.4	3.46	203.8	46.1	34.0	252.0	218.0
F_2 / F_4	128	"	0.44	0.04	0.004	0.52	0.35	0.35	0.60	0.25
F_3 / F_5	128	"	2.24	0.31	0.027	2.86	1.62	1.64	3.51	1.87

oGTT SS

Tab. 4: Charakterisierung der Variablen des Parameters Glucose im Gesamtkollektiv des oGTT innerhalb der Schwangerschaft. (Dimension: mg/100 ml).

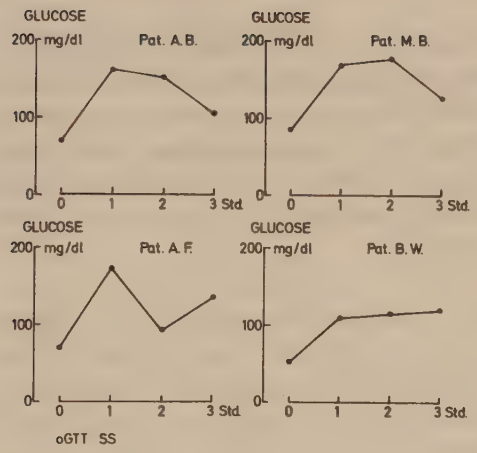


Abb. 6: Unterschiedliche Glucoseprofile im oGTT innerhalb der Schwangerschaft.

Für die Gesamtfläche F_1 ergab sich ein Mittelwert von 396.9, die "excess-Fläche" F_6, also der Gesamtanstieg gegenüber dem Nüchternwert, betrug mit 175.4 etwa 44% der Gesamtfläche. Die Teilfläche F_3 für die ersten beiden Teststunden betrug 272.4 (= 69% der Gesamtfläche). Analog zur Fläche F_6 betrug der Anteil der "excess-Fläche" F_8 daran mit 125.0 etwa 46%.

Wie das Ergebnis der Flächenverhältnisse $F_2:F_4$ ($\bar{x}$ = 0.44) zeigt, war die Fläche über den Testzeitpunkten 60 Min. bis 180 Min. etwa doppelt so groß wie die Fläche über dem Nüchternwert bis 60 Min..Dementsprechend zeigt der mittlere Wert für $F_3:F_5$ ($\bar{x}$ = 2.24), daß die Fläche über dem Nullwert bis 120 Min. etwa doppelt so groß ist wie die über 120 Min. bis 180 Min. .

Abb. 7 zeigt das Glucose-Profil des Gesamtkollektivs. Bemerkenswert ist der starke Anstieg von 0 Min.zum Testzeitpunkt 60 Min., an dem die insgesamt höchsten Konzentrationen gemessen wurden. Danach folgt ein sanfter Abfall mit beinahe linearem Kurvenverlauf. Zum Testzeitpunkt 180 Min. sind die Ausgangswerte noch nicht wieder erreicht.

Wie Abb. 8 verdeutlicht, wurden die Glucose-Spitzenwerte in 110 Fällen nach 60 Min., in 18 Fällen nach 120 Min. und in 2 Fällen erst nach 180 Min. erreicht.

3.1.1.2. Parameter Insulin

3.1.1.2.1. Verteilungsform

Alle Variablen des Parameters Insulin waren log-normalverteilt. Abb. 9 zeigt als Beispiel das Histogramm der Variablen Insulin 60 Min.

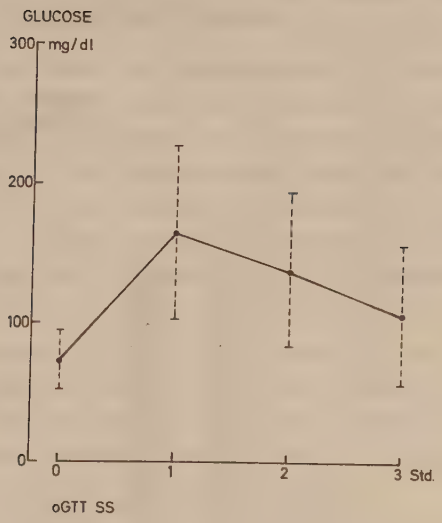


Abb. 7: Verhalten der Glucosekonzentrationen ($\bar{x} \pm 2s$) im Gesamtkollektiv des oGTT innerhalb der Schwangerschaft.

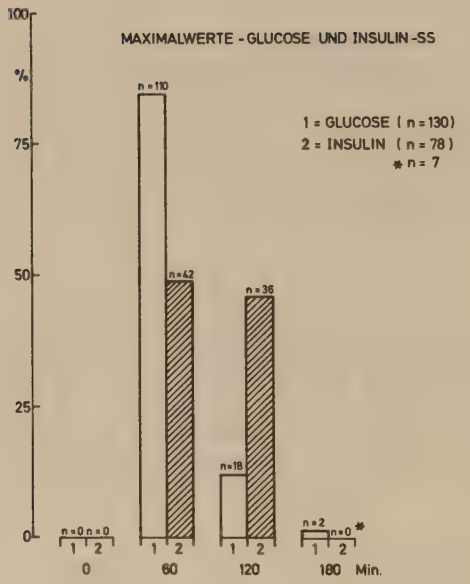


Abb. 8: Häufigkeitsverteilung der Spitzenwerte von Glucose und Insulin beim oGTT innerhalb der Schwangerschaft.

3.1.1.2.2. Mittelwerte, $\bar{x}$ + 2s-Bereiche, $\bar{x}$ - 2s-Bereiche, Minima, Maxima, Range

Tab. 5 zeigt die Insulin-Werte für 0 Min., 60 Min., 120 Min. und die Flächen F_3 und F_8. Wegen des meist fehlenden 180 Min.Wertes waren Flächenberechnungen für F_1, F_6, F_2:F_4 und F_3:F_5 nicht möglich. Der Verteilungsform entsprechend liegen die Angaben der Mittelwerte - wie auch bei allen anderen Variablen mit log-Normalverteilung - als Digitalwert und in log-transformierter Form vor.

Die mittlere Serum-Insulinkonzentration beim nüchternen Patienten betrug 14.2 mcU/ml. Nach 60 Min. Testdauer war diese auf 112.5 mcU/ml, entsprechend einer Erhöhung um 692%, angestiegen. 2 Stunden nach der Glucosebelastung betrug die Insulinkonzentration im Mittel noch 102 mcU/ml. Dies entspricht einer Erhöhung gegenüber der Basalsekretion von 87.8 mcU/ml oder 618%. Für die Fläche F_3 wurde ein Mittelwert von 175.2 errechnet, der Anteil der excess-Fläche F_8 betrug mit 141.8 daran etwa 81%.

Noch ausgeprägter als bei den Glucosewerten waren beim Insulin die Streubreiten, die die höchsten Werte nach 60 Min. aufwiesen (Tab. 5). Die Streubreiten finden ihr Korrelat in den unterschiedlichen Insulin-Profilen der einzelnen Probandinnen, wie sie exemplarisch in Abb. 10 aufgeführt sind.

Abb. 11 gibt das Verhalten der Insulinsekretion während der dreistündigen Testdauer im Gesamtkollektiv wieder. Ähnlich wie beim Kurvenverlauf der Glucosespiegel (vgl. Abb. 7) findet man einen steilen Anstieg von 0 Min. auf 60 Min., dem ein wesentlich flacherer Abfall gefolgt ist als beim Kurvenverlauf der Glucosekonzentrationen. Gemäß der log-Normalverteilung liegen die Mittelwerte nicht genau in der Mitte zwischen den $\bar{x}$ + 2s- und $\bar{x}$ - 2s-Bereichen, sondern der $\bar{x}$ + 2s-Bereich ist gegenüber der $\bar{x}$ - 2s-Grenze deutlich vergrößert.

Abb. 8 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Insulin-Spitzen, die zu fast gleichen Teilen nach 60 bzw. 120 Min. erreicht wurden.

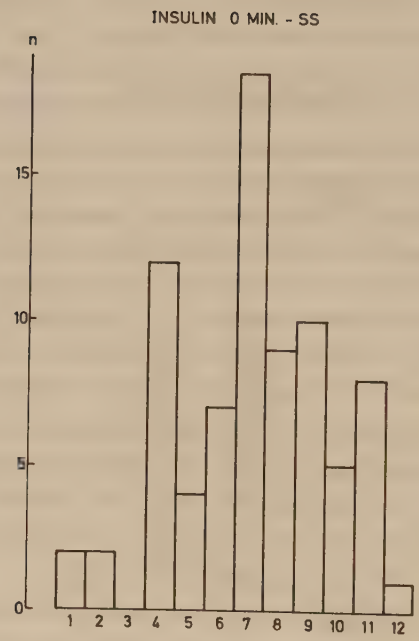


Abb. 9: Histogramm der Variablen Insulin 60 Min. (SS). Einteilung nach log-Transformation in 12 Klassen, Klassenbreite 0.07.

VARIABLE	n	V.F.	x	$\bar{x}$ + 2 S.D.	$\bar{x}$ - 2 S.D	MIN	MAX	RANGE
INSULIN								
0 Min.	78	log	$\frac{14.2}{\log\ 1.1523}$	32.8	6.2	5.0	33.0	28.0
60 Min.	78	"	$\frac{112.5}{\log\ 2.0512}$	291.2	43.4	36.0	353.0	317.0
120 Min.	78	"	$\frac{102.0}{\log\ 2.0086}$	273.8	38.0	19.0	381.0	362.0
F_3	78	"	$\frac{175.2}{\log\ 2.2435}$	398.6	77.1	58.5	435.0	376.0
F_8	78	"	$\frac{141.8}{\log\ 2.1517}$	389.0	51.7	26.5	411.0	384.0

oGTT SS

Tab. 5: Charakterisierung der Variablen des Parameters Insulin im Gesamtkollektiv des oGTT innerhalb der Schwangerschaft (Dimension: mcU/ml; Wiedergabe der Mittelwerte auch in log-Transformation).

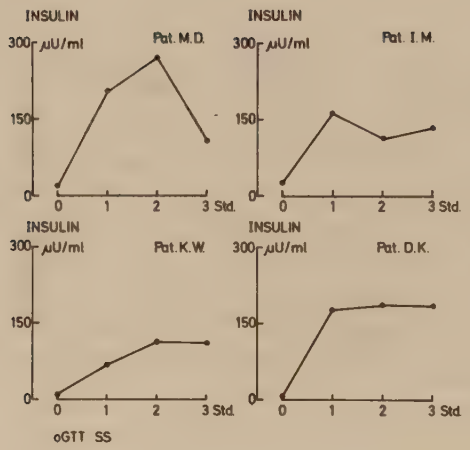


Abb. 10: Unterschiedliche Insulin-Profile beim oGTT innerhalb der Schwangerschaft.

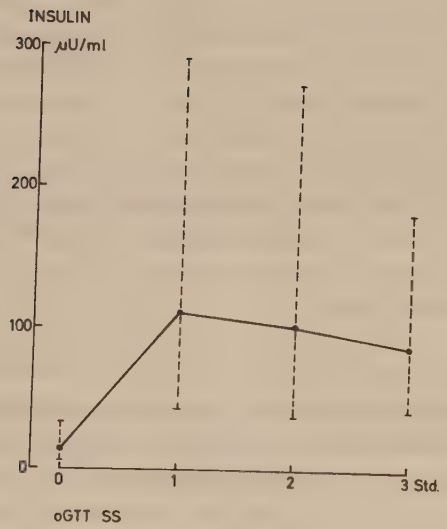


Abb. 11: Verhalten der Insulinkonzentrationen ($\bar{x} \pm 2s$) im Gesamtkollektiv des oGTT innerhalb der Schwangerschaft.

3.1.1.3. Parameter Insulin/Glucose

3.1.1.3.1. Verteilungsform

Auch für die Variablen des Parameters Insulin/Glucose (I/G) konnte eine log-Normalverteilung angenommen werden. Das Histogramm in Abb. 12 veranschaulicht die Verteilung der Variablen I/G 60 Min..

3.1.1.3.2. Mittelwerte, $\bar{x}$ + 2s-Bereiche, $\bar{x}$ - 2s-Bereiche, Minima, Maxima, Range

Die Tab. 6 zeigt die Werte für 0 Min., 60 Min., 120 Min. und für die Flächen F_3 und F_8 des Quotienten Insulin/Glucose. Wie beim Insulin konnten auch hier wegen des meist fehlenden 180 Min.-Wertes keine Flächenberechnungen für F_1, F_6, F_2:F_4 und F_3:F_5 angestellt werden.

Der Quotient I/G gibt die Antwort der pankreatischen ß-Zelle auf den Glucose-Stimulus mittels Insulinausschüttung wieder. Je größer der Wert des Quotienten wird, desto mehr verschiebt sich das Verhältnis der beiden Parameter zugunsten des Insulins.

Wie aus Tab. 6 hervorgeht, betrug zum Zeitpunkt 0 Min. der Mittelwert des Quotienten 0.2. Nach 60 Min. war er auf das 3.6-fache (0.72) und nach 120 Min. fast auf das 4-fache (0.79) des Ausgangswertes angewachsen. Die Mittelwerte sind wegen der Verteilungsform als reiner Zahlwert und als log-transformierte Größen wiedergegeben.

Die"Range"-Werte waren im Nüchternzustand am kleinsten, zum Zeitpunkt 60 Min. am größten.

Für die Fläche F_3 wurde im Mittel ein Wert von 1.25 errechnet. Die excess-Fläche F_8 war mit einem Mittelwert von 0.76 um 39% kleiner als die Gesamtfläche über den Zeitpunkten 0 Min. bis 120 Min..

Abb. 13 gibt die zum Teil sehr unterschiedliche Insulinausschüttung nach Glucosebelastung anhand der I/G-Profile von 4 Patientinnen wieder. Diese weichen bisweilen sehr stark von dem Verhalten des Gesamtkollektivs ab.

Das Verhalten des Gesamtkollektivs bezüglich der I/G-Quotienten ist in Abb. 14 wiedergegeben. Auffallend ist, daß im Gegensatz zu den Glucose- und Insulinprofilen des untersuchten Patientengutes dem steilen Anstieg bis zum Testzeitpunkt 60 Min. ein weiterbestehender flacherer Anstieg folgt, der auch nach 180 Min. noch nicht beendet zu sein scheint. Zu diesem Zeitpunkt betrug der Wert des Quotienten 400% des Ausgangswertes. Bemerkenswert ist auch die der log-Normalverteilung entsprechende Asymmetrie der $\bar{x}$ + 2s- und $\bar{x}$ - 2s-Streubereiche.

3.1.1.4. Kenngrößen der Mutter

3.1.1.4.1. Verteilungsform

Die mütterlichen Kovariablen "SSW-Test", "SSW-Partus", "Alter der Mutter" und "Gewichtszunahme während der Schwangerschaft" wiesen sämtlich eine Normalverteilung auf. Abb. 15 zeigt das Histogramm der Variablen "SSW-Partus".

3.1.1.4.2. Mittelwerte, Standardabweichungen, Standardfehler der Mittelwerte, Minima, Maxima, Range

Über das Verhalten der mütterlichen Kovariablen während der Schwangerschaft gibt Tab. 1 Auskunft.

3.1.1.5. Kenngrößen des Kindes

3.1.1.5.1. Verteilungsform

Die Kovariable "Kindsgewicht", d.h. das Geburtsgewicht des Neugeborenen, war ebenfalls normalverteilt.

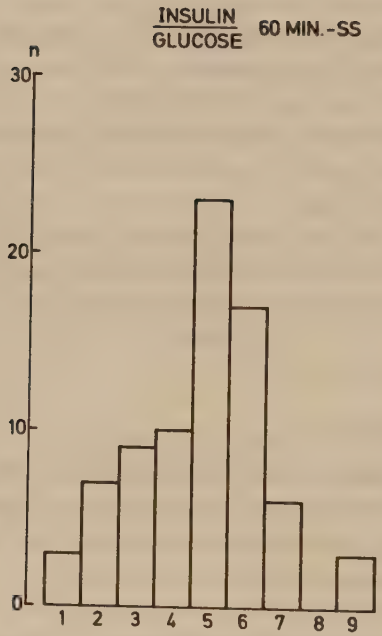


Abb. 12: Histogramm der Variablen I/G 60 Min. (SS).
Einteilung nach log-Transformation in 9 Klassen,
Klassenbreite 0.1.

VARIABLE	n	V. F.	$\bar{x}$	$\bar{x}$ + 2 S.D.	$\bar{x}$ - 2 S.D	MIN	MAX	RANGE
INSULIN / GLUCOSE								
0 Min	78	log	$\frac{0.20}{\log - 0.6990}$	0.45	0.09	0.07	0.45	0.38
60 Min	78	"	$\frac{0.72}{\log - 0.1427}$	1.83	0.28	0.23	2.35	2.12
120 Min	78	"	$\frac{0.79}{\log - 0.1024}$	1.98	0.31	0.17	2.02	1.85
F_3	78	"	$\frac{1.25}{\log - 0.0969}$	2.72	0.57	0.51	3.38	2.87
F_8	78	"	$\frac{0.76}{\log - 0.1192}$	3.04	0.19	0.04	2.85	2.81

oGTT SS

Tab. 6: Charakterisierung der Variablen des Parameters I/G im Gesamtkollektiv des oGTT innerhalb der Schwangerschaft. (Wiedergabe der Mittelwerte zusätzlich in log-Transformation).

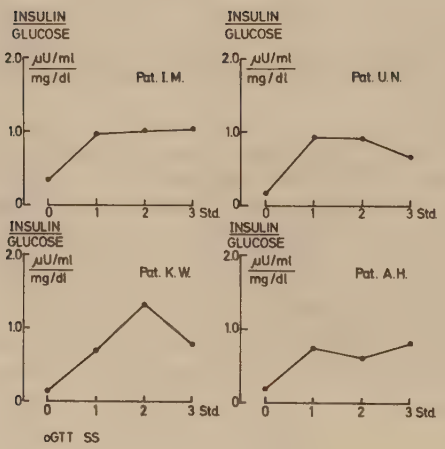


Abb. 13: Unterschiedliche I/G-Profile beim oGTT innerhalb der Schwangerschaft.

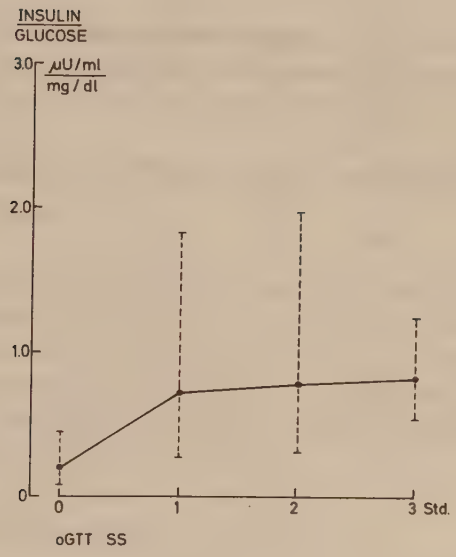


Abb. 14: Verhalten der Mittelwerte und der $\bar{x} \pm 2s$-Bereiche des I/G-Quotienten beim oGTT innerhalb der Schwangerschaft.

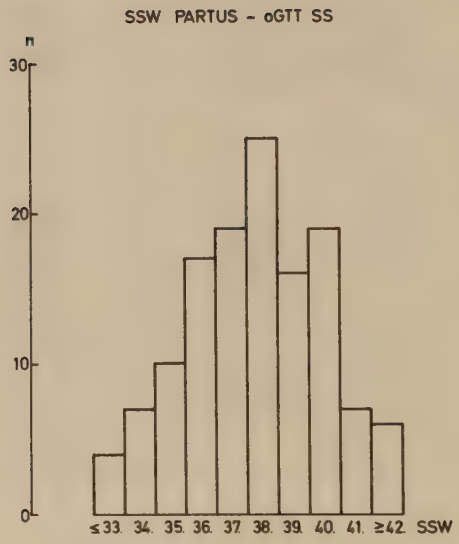


Abb. 15: Histogramm der Variablen SSW-Partus nach Einteilung in 10 Klassen, Klassenbreite 1.0.

3.1.1.5.2. Mittelwerte, Standardabweichungen, Standardfehler der Mittelwerte, Minima, Maxima, Range

Die Daten über das Verhalten des Kindsgewichtes sind ebenfalls aus Tab. 1 zu entnehmen.

Alle Variablen der Parameter Glucose, Insulin und I/G unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich des Kindsgeschlechtes (U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney).

3.1.2. Beziehungen zwischen Glucose-Toleranz und Insulinsekretion

3.1.2.1. Korrelationen

Die statistischen Beziehungen zwischen Glucose-Toleranz und Insulinsekretion wurden mit Hilfe des Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten überprüft. Wie aus Tab. 7 hervorgeht, bestanden signifikante positive Korrelationen zu allen Testzeitpunkten und bei den Flächen F_3 und F_8. Die engsten Beziehungen wurden zum Zeitpunkt 120 Min. gefunden.

3.1.2.2. Randkollektive

Die weitere Untersuchung zwischen Insulinsekretion und Glucose-Toleranz erfolgte in speziellen Randkollektiven. Von jeweils 3 Variablen (0 Min., Gesamtfläche, excess-Fläche) der Parameter Glucose, Insulin und I/G wurden 2 Randkollektive gebildet. Das Kollektiv $< \bar{x} - s$ wurde als "Min.-Kollektiv", das Randkollektiv $> \bar{x} + s$ als "Max.-Kollektiv" bezeichnet. Dabei mußte generell mit einer angenäherten Normalverteilung gearbeitet werden. Die Angaben und Rechnungen erfolgten daher nicht auf der Basis der log-Transformation. Es wurde untersucht, wie sich die beiden Randkollektive einer Variablen bezüglich der einzelnen Parameter verhalten.

INSULIN →

GLUCOSE ↓

	0	60	120	F_3	F_8
0	+ 0.2964 +				
60		+ 0.2511 +			
120			+ 0.3652 +		
F_3				+ 0.2329 +	
F_8					+ 0.2746 +

oGTT SS

+ $p \leq 0.05$
- $p > 0.05$

Tab. 7: Rang-Korrelationen (nach Spearman) zwischen Glucose und Insulin beim oGTT innerhalb der Schwangerschaft.

3.1.2.2.1. Parameter Glucose

Die Tab. 8 bis 10 zeigen das Verhalten der Randkollektive der Variablen Glucose 0 Min., Glucose F_1 und Glucose F_6. Dabei zeigt sich, daß sich Patienten mit besonders niedrigem Glucose-Nüchternwert (Min.-Kollektiv) und Frauen mit besonders hohem Glucose-Nüchternwert (Max.-Kollektiv) hinsichtlich der Glucose-Gesamtfläche F_1 (Min.-Koll. 360.5, Max.-Koll. 436.8), des Insulin-Nüchternwertes (Min.-Koll. 11.4, Max.-Koll. 19.6) und des I/G-Nüchternwertes (Min.-Koll. 0.21, Max.-Koll. 0.22) signifikant im U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney unterschieden (Tab. 8).

Bei den Randkollektiven der Glucose-Gesamtfläche F_1 (Tab. 9) zeigten sich signifikante Unterschiede nur hinsichtlich des Glucose-Nüchternwertes (Min.-Koll. 65.8, Max.-Koll. 80.5) und der Glucose-excess-Fläche F_6 (Min.-Koll. 111.4, Max.-Koll. 246.9), nicht bei den Variablen des Insulins und des I/G-Quotienten. Patienten mit guter Glucose-Toleranz zeigten demnach keine signifikanten Unterschiede bezüglich ihrer Insulinsekretion. Dennoch wies das Max.-Kollektiv viel höhere Insulinkonzentrationen auf als das Min.-Kollektiv. Aus der Tabelle geht ferner hervor, daß Frauen mit eingeschränkter Glucose-Toleranz während der Schwangerschaft sowohl signifikant höhere Glucose-Nüchternwerte, als auch stärkere Anstiege der Glucosekonzentrationen aufwiesen als Frauen mit besonders guter Glucose-Toleranz.

Tab. 10 gibt das Verhalten der Randkollektive der Variablen Glucose F_6 wieder. Dabei zeigt sich, daß sich Patienten mit besonders starkem Anstieg der Glucose-Konzentrationen (Max.-Kollektiv) und Patienten mit besonders guter Toleranz gegenüber der Zuckerbelastung (Min.-Kollektiv) bezüglich des Glucose-Nüchternwertes, der Glucose-Gesamtfläche F_1, der Insulinsekretion und des I/G-Quotienten nicht signifikant unterschieden.

GLUCOSE 0		MIN. KOLL.	MAX. KOLL.	SIGNIFIKANZ IM U-TEST
GLUCOSE	F_1	360.5	436.8	+
	F_6	193.7	159.6	-
INSULIN	0	11.4	19.6	+
	F_3	210.1	246.4	-
	F_8	187.3	207.3	-
INSULIN / GLUCOSE	0	0.21	0.22	+
	F_3	1.71	1.54	-
	F_8	1.29	1.10	-

oGTT SS Randkollektive + $p \leq 0.05$
Diskriminator: Glucose 0' - $p > 0.05$

Tab. 8: Verhalten der Randkollektive (Min.-Kollektiv: $< \bar{x} - s$, Max.-Kollektiv: $> \bar{x} + s$) der Variablen Glucose 0' beim oGTT innerhalb der Schwangerschaft.

GLUCOSE	F_1	MIN. KOLL.	MAX. KOLL.	SIGNIFIKANZ IM U-TEST
GLUCOSE	0	65.8	80.9	+
	F_6	111.4	246.9	+
INSULIN	0	15.9	14.8	-
	F_3	184.9	200.9	-
	F_8	142.8	171.4	-
INSULIN / GLUCOSE	0	0.25	0.18	-
	F_3	1.51	1.08	-
	F_8	1.02	0.71	-

oGTT SS-Randkollektive
Diskriminator: Glucose F_1

+ $p \leq 005$
- $p > 0.05$

Tab. 9: Verhalten der Randkollektive (Min.-Kollektiv: $< \bar{x} - s$, Max.-Kollektiv: $> \bar{x} + s$) der Variablen Glucose F_1 beim oGTT innerhalb der Schwangerschaft.

GLUCOSE F_6		MIN. KOLL.	MAX. KOLL.	SIGNIFIKANZ IM U-TEST
GLUCOSE	0	77.5	70.1	-
	F_1	326.1	471.5	-
INSULIN	0	17.3	13.7	-
	F_3	152.3	196.7	-
	F_8	117.7	169.4	-
INSULIN / GLUCOSE	0	0.24	0.19	-
	F_3	1.30	1.09	-
	F_8	0.83	0.72	-

oGTT SS-Randkollektive
Diskriminator: Glucose F_6

+ $p \leq 0.05$
- $p > 0.05$

Tab. 10: Verhalten der Randkollektive (Min.-Kollektiv: $< \bar{x} - s$, Max.-Kollektiv: $> \bar{x} + s$) der Variablen Glucose F_6 beim oGTT innerhalb der Schwangerschaft.

3.1.2.2.2. Parameter Insulin

Die Tab. 11 bis 13 zeigen das Verhalten der Randkollektive des Parameters Insulin. Aus Tab. 11 geht hervor, daß sich das Kollektiv mit besonders niedriger Insulin-Nüchternsekretion (Min.-Kollektiv) von dem mit besonders hoher Sekretion (Max.-Kollektiv) hinsichtlich des Glucose-Nüchternwertes (Min.-Koll. 66.9, Max.-Koll. 76.3) und des I/G-Nüchternwertes (Min.-Koll. 0.11, Max.-Koll. 0.35) signifikant unterschied. Die beiden Randkollektive wiesen hinsichtlich der Glucose-Toleranz (F_1, F_6),der Insulinausschüttung (F_3, F_8) und der ß-Zellreaktion auf den Glucose-Stimulus (I/G - F_3, F_8) keine Unterschiede auf.

Tab. 12 zeigt das Verhalten des Min.-Kollektivs und des Max.-Kollektivs der Insulin-Gesamtfläche F_3. Patienten mit besonders hohen absoluten Insulinspiegeln (Max.-Kollektiv) unterschieden sich von denen mit sehr geringer Insulinsekretion (Min. Kollektiv) hinsichtlich der Glucose-excess-Fläche F_6 (Min.-Koll. 133.2, Max.-Koll. 192.9), des Insulinanstieges gegenüber der Basalsekretion F_8 (Min.-Koll. 64.2, Max.-Koll. 304.9), der F_3 des Quotienten I/G (Min.-Koll. 0.76, Max.-Koll. 2.21) und der I/G-excess-Fläche F_8, die das Verhältnis der beiden excess-Flächen von Glucose und Insulin angibt (Min.-Koll. 0.35, Max.-Koll. 1.8).

Annähernd die gleichen Verhältnisse boten die beiden Randkollektive der Insulin-excess-Fläche F_8, die signifikante Unterschiede hinsichtlich der Glucose-excess-Fläche F_6 (Min.-Koll. 133.2, Max.-Koll. 184.8), der Insulin-Gesamtfläche F_3 (Min.-Koll.93.5, Max.-Koll. 303.8), der I/G - Gesamtfläche F_3 (Min.-Koll. 0.76, Max.-Koll. 2.18) und der I/G-excess-Fläche F_8 (Min.-Koll. 0.35, Max.-Koll. 1.76 aufwiesen (Tab. 13).

3.1.2.2.3. Parameter Insulin/Glucose

Das Verhalten der Randkollektive des Parameters I/G ist in den Tab. 14 bis 16 dargestellt. Wie aus Tab. 14 hervorgeht, unterschied sich das Randkollektiv mit relativ niedrigem I/G-

Nüchternwert (Min.-Kollektiv) von dem mit besonders hohem I/G-Nüchternwert (Max.-Kollektiv) bezüglich des Insulin-Nüchternwertes (Min.-Koll. 8.1, Max.-Koll. 25.8) und der I/G-Gesamtfläche F_3 (Min.-Koll. 1.23, Max.-Koll. 1.71) signifikant. Der niedrige I/G-Nüchternwert des Min.-Kollektivs ist folglich nicht auf besonders hohe Glucose-Nüchternwerte, sondern vielmehr auf besonders niedrige Insulin-Nüchternspiegel zurückzuführen.

Wie aus Tab. 15 hervorgeht, unterschieden sich Patienten mit besonders niedriger I/G-Gesamtfläche F_3, also mit besonders schwacher Insulingesamtantwort auf den Glucosereiz (Min.-Kollektiv) signifikant von denen mit besonders heftiger Insulinantwort (Max.-Kollektiv) hinsichtlich der Insulin-Gesamtfläche F_3 (Min.-Koll. 103.0, Max.-Koll. 341.3), der Insulin-excess-Fläche F_8 (Min.-Koll. 74.4, Max.-Koll. 304.6) und der I/G-excess-Fläche F_8 (Min.-Koll. 0.29, Max.-Koll. 1.91) voneinander.

Wie schon bei den Randkollektiven F_3 und F_8 des Insulins ähnelt sich das Verhalten der Randkollektive F_3 und F_8 des Quotienten I/G auffallend. Tab. 16 gibt den Vergleich der beiden Randkollektive der Variablen I/G - F_8 wieder. Dabei zeigt sich, daß sich Patienten mit besonders schwacher Antwort der ß-Zelle auf den Glucosereiz von denen mit besonders ausgeprägter Hormonausschüttung bezüglich der Insulin-Gesamtfläche F_3 (Min.-Koll. 102.8, Max.-Koll. 341.3), der Insulin-excess-Fläche F_8 (Min.-Koll. 70.8, Max.-Koll. 309.3) und der I/G-Gesamtfläche F_3 (Min.-Koll. 0.71, Max.-Koll. 2.39) signifikant unterschieden.

3.1.2.2.4. Zusammenfassung der Ergebnisse in den Randkollektiven

Bei der Beurteilung der Ergebnisse in den Stoffwechselrandkollektiven ist es vonnöten, nicht nur die reinen Zahlenwerte und die errechneten Signifikanzen heranzuziehen, sondern auch sich andeutende Tendenzen in die Betrachtung miteinzubeziehen. Die Prüfungen auf Unterschiede im U-Test sollen eher als Beschreibung und

INSULIN 0		MIN. KOLL.	MAX. KOLL.	SIGNIFIKANZ IM U-TEST
GLUCOSE 0	0	66.9	76.3	+
	F_1	375.8	386.0	-
	F_6	175.0	157.0	-
INSULIN	F_3	186.2	222.2	-
	F_8	171.1	169.0	-
INSULIN / GLUCOSE	0	0.11	0.35	+
	F_3	1.25	1.57	-
	F_8	1.02	0.87	-

oGTT SS-Randkollektive
Diskriminator: Insulin 0'

+ $p \leq 0.05$
- $p > 0.05$

Tab. 11: Verhalten der Randkollektive (Min.-Kollektiv: $\leq \bar{x} - s$, Max.-Kollektiv: $> \bar{x} + s$) der Variablen Insulin 0' beim oGTT innerhalb der Schwangerschaft.

INSULIN	F_3	MIN. KOLL.	MAX. KOLL.	SIGNIFIKANZ IM U-TEST
GLUCOSE	0	71.7	71.0	-
	F_1	354.4	405.9	-
	F_6	133.2	192.9	+
INSULIN	0	15.2	14.4	-
	F_8	64.2	304.9	+
INSULIN / GLUCOSE	0	0.20	0.21	-
	F_3	0.76	2.21	+
	F_8	0.35	1.80	+

oGTT SS-Randkollektive
Diskriminator: Insulin F_3

$+ p \leq 0.05$
$- p > 0.05$

Tab. 12: Verhalten der Randkollektive (Min.-Kollektiv: $< \bar{x} - s$, Max.-Kollektiv: $> \bar{x} + s$) der Variablen Insulin F_3 beim oGTT innerhalb der Schwangerschaft.

INSULIN	F_8	MIN. KOLL	MAX. KOLL.	SIGNIFIKANZ IM U-TEST
GLUCOSE	0	71.7	72.0	-
	F_1	354.4	400.8	-
	F_6	133.2	184.8	+
INSULIN	0	15.2	14.9	-
	F_3	93.5	303.8	+
INSULIN / GLUCOSE	0	0.20	0.20	-
	F_3	0.76	2.18	+
	F_8	0.35	1.76	+

oGTT SS-Randkollektive
Diskriminator: Insulin F_8

+ $p \leq 0.05$
- $p > 0.05$

Tab. 13: Verhalten der Randkollektive (Min.-Kollektiv: $< \bar{x} - s$, Max.-Kollektiv: $> \bar{x} + s$) der Variablen Insulin F_8 beim oGTT innerhalb der Schwangerschaft.

INSULIN / GLUCOSE	0	MIN. KOLL.	MAX. KOLL.	SIGNIFIKANZ IM U-TEST
GLUCOSE	0	74.3	72.1	-
	F_1	387.4	373.6	-
	F_6	164.6	157.3	-
INSULIN	0	8.1	25.8	+
	F_3	186.5	226.1	-
	F_8	170.3	182.8	-
INSULIN / GLUCOSE	F_3	1.23	1.71	+
	F_8	1.02	0.99	-

oGTT SS-Randkollektive + $p \leq 0.05$
Diskriminator: Insulin/Glucose 0' - $p > 0.05$

Tab. 14: Verhalten der Randkollektive (Min.-Kollektiv: $< \bar{x} - s$, Max-Kollektiv: $> \bar{x} + s$) der Variablen I/G 0' beim oGTT innerhalb der Schwangerschaft.

INSULIN / GLUCOSE	F_3	MIN. KOLL.	MAX. KOLL.	SIGNIFIKANZ IM U TEST
GLUCOSE	0	75.1	72.0	-
	F_1	412.7	376.7	-
	F_6	187.4	160.7	-
INSULIN	0	14.3	18.3	-
	F_3	103.0	341.3	+
	F_8	74.4	304.6	+
INSULIN / GLUCOSE	0	0.20	0.23	-
	F_8	0.29	1.91	+

oGTT SS-Randkollektive
Diskriminator: Insulin/ Glucose F_3

+ $p \leq 0.05$
- $p > 0.05$

Tab. 15: Verhalten der Randkollektive (Min.-Kollektiv: $< \bar{x} - s$, Max.-Kollektiv: $> \bar{x} + s$) der Variablen I/G F_3 beim oGTT innerhalb der Schwangerschaft.

INSULIN / GLUCOSE	F_8	MIN. KOLL.	MAX. KOLL.	SIGNIFIKANZ IM U-TEST
GLUCOSE	0	72.6	72.0	-
	F_1	399.2	382.8	-
	F_6	181.4	166.8	-
INSULIN	0	16.0	16.0	-
	F_3	102.8	341.3	+
	F_8	70.8	309.3	+
INSULIN / GLUCOSE	0	0.23	0.22	-
	F_3	0.71	2.39	+

oGTT SS-Randkollektive
Diskriminator: Insulin / Glucose F_8

+ $p \leq 0.05$
- $p > 0.05$

Tab. 16: Verhalten der Randkollektive (Min.-Kollektiv: $< \tilde{x} - s$, Max.-Kollektiv: $> \bar{x} + s$) der Variablen I/G F_8 beim oGTT innerhalb der Schwangerschaft.

Hinweise, nicht als exakte mathematische Größen aufgefaßt werden. Im einzelnen lassen sich folgende Zusammenhänge darstellen:

1) Patienten mit hohen Glucose-Nüchternwerten hatten auch hohe Insulin-Nüchternwerte.

2) Patienten mit schlechter Glucose-Toleranz hatten erhöhte Insulinkonzentrationen (ohne Signifikanz im U-Test)

3) Patienten mit erhöhten Insulin-Nüchternwerten hatten auch erhöhte Glucose-Nüchternwerte.

4) Patienten mit erhöhten Insulinspiegeln hatten eine schlechtere Glucose-Toleranz.

3.1.2.3. Einzelfallbetrachtungen

Mit Hilfe von Einzelfallbetrachtungen konnte kein Zusammenhang zwischen Insulin und Glucose nachgewiesen werden. Die Abb. 16 und 17 zeigen unterschiedliche Insulinprofile bei normaler und gestörter Glucose-Toleranz. Neben einer normalen Sekretionsrate kamen sowohl bei Patienten mit guter, als auch mit herabgesetzter Glucose-Toleranz Fälle mit außergewöhnlich starker bzw. schwacher Insulinausschüttung vor.

3.1.3. Beziehungen der Kenngrößen von Mutter und Kind zu Glucose-Toleranz und Insulinsekretion

3.1.3.1. Kenngrößen der Mutter

3.1.3.1.1. Korrelationen

Tab. 17 veranschaulicht die Beziehungen zwischen dem Alter der Mutter und den Parametern Glucose, Insulin und I/G. Signifikante positive Korrelationen fanden sich beim Glucose-60 Min.-Wert, der Glucose-Fläche F_3 und der Glucose-Fläche F_8. Signifikante negative Beziehungen wurden beim 60 Min. Wert des I/G-Quotienten und der I/G-Fläche F_3 gefunden. Zu den Variablen des Parameters Insulin wurden keine engeren Beziehungen beobachtet.

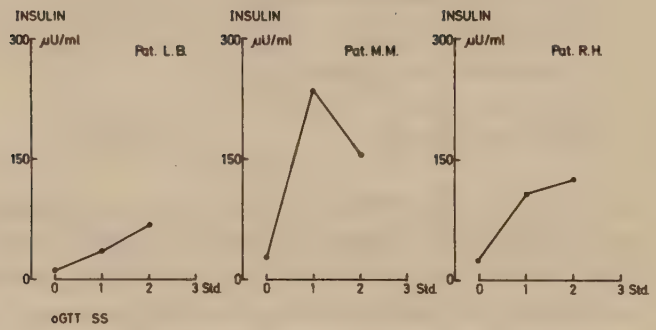


Abb. 16: Insulin-Profile bei normaler Glucose-Toleranz.
(oGTT innerhalb der Schwangerschaft).

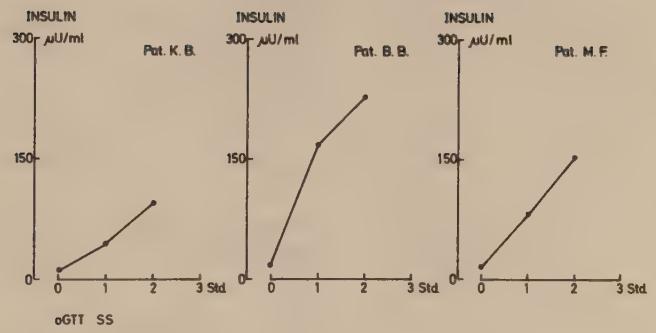


Abb. 17: Insulin-Profile bei eingeschränkter Glucose-Toleranz (oGTT innerhalb der Schwangerschaft).

PARAMETER		ALTER DER MUTTER — SS	
		KORRELATIONS-KOEFFIZIENT	SIGNIFIKANZ
GLUCOSE	0	- 0.0122	-
	60	+ 0.1933	+
	120	+ 0.1273	-
	180	- 0.0248	-
	F_1	+ 0.1581	-
	F_3	+ 0.1811	+
	F_6	+ 0.1676	-
	F_8	+ 0.1826	+
	$\frac{F_2}{F_4}$	+ 0.0388	-
	$\frac{F_3}{F_5}$	+ 0.1351	-
INSULIN	0	- 0.1649	-
	60	- 0.1885	-
	120	- 0.0847	-
	F_3	- 0.1815	-
	F_8	- 0.1569	-
INSULIN / GLUCOSE	0	- 0.2042	-
	60	- 0.2401	+
	120	- 0.1858	-
	F_3	- 0.2405	+
	F_8	- 0.1642	-

oGTT SS

+ $p \leq 0.05$
- $p > 0.05$

Tab. 17: Rangkorrelationen (nach Spearman) zwischen dem Alter der Mutter und den Variablen der Parameter Glucose, Insulin und I/G beim oGTT innerhalb der Schwangerschaft.

PARAMETER		SSW TEST KORRELATIONS-KOEFFIZIENT	SSW TEST SIGNIFIKANZ	GEWICHTSZUNAHME-SS KORRELATIONS-KOEFFIZIENT	GEWICHTSZUNAHME-SS SIGNIFIKANZ
GLUCOSE	0	+ 0.1018	-	- 0.0390	-
	60	+ 0.1503	-	+ 0.0428	-
	120	+ 0.0855	-	+ 0.1186	-
	180	- 0.0647	-	- 0.0367	-
	F_1	+ 0.1076	-	+ 0.0614	-
	F_3	+ 0.1560	-	+ 0.0679	-
	F_6	+ 0.0685	-	+ 0.0978	-
	F_8	+ 0.1270	-	+ 0.0811	-
	$\frac{F_4}{F_1}$	+ 0.1145	-	- 0.1203	-
	$\frac{F_3}{F_5}$	+ 0.1686	-	+ 0.0037	-
INSULIN	0	+ 0.1004	-	+ 0.0227	-
	60	+ 0.1627	-	+ 0.0537	-
	120	+ 0.1513	-	+ 0.1009	-
	F_3	+ 0.1719	-	+ 0.0539	-
	F_8	+ 0.1822	-	+ 0.0618	-
INSULIN GLUCOSE	0	+ 0.0693	-	+ 0.0460	-
	60	- 0.0002	-	- 0.0039	-
	120	+ 0.1208	-	+ 0.0547	-
	F_3	+ 0.0460	-	+ 0.0136	-
	F_8	+ 0.0483	-	+ 0.0120	-

oGTT SS

+ $p \leq 0.05$

- $p > 0.05$

Tab. 18: Rang-Korrelationen (nach Spearman) zwischen den Kovariablen "SSW-Test" und "Gewichtszunahme" und den Variablen der Parameter Glucose, Insulin und I/G beim oGTT innerhalb der Schwangerschaft.

Bei den Kenngrößen "Gewichtszunahme während der Schwangerschaft" und Gestationsalter ("SSW-Test") wurden keine deutlichen Beziehungen zu den o.g. Stoffwechselparametern gefunden (Tab. 18).

3.1.3.1.2. Randkollektive

Den Einflüssen der mütterlichen Kenngrößen auf Glucose-Toleranz und Insulinsekretion wurde in Randkollektiven weiter nachgegangen. Tab. 19 und Abb. 18 zeigen den Vergleich von besonders jungen Frauen (Min.-Kollektiv: $<$ 22 J.) mit Frauen in überdurchschnittlich hohem Alter (Max.-Kollektiv: $>$ 35 J.) bezüglich der Parameter Glucose, Insulin und I/G. Wenn auch im U-Test ein signifikanter Unterschied nur bei der Glucose-excess-Fläche F_6 zwischen den beiden Untergruppen festzustellen war (Min.-Koll. 169.1, Max.-Koll. 223.0), so wird doch vor allem bei Abb. 18 deutlich, daß ältere Frauen eine schlechtere Glucose-Toleranz aufwiesen als junge Patientinnen. Das Schema

Junge Frau---Starke Insulinsekretion---Gute Toleranz und
Ältere Frau--Geringe Insulinsekretion--Schlechte Toleranz

läßt die Schlußfolgerung zu, daß mit zunehmendem Alter die Funktion der ß-Zelle des Pankreas bezüglich der Reaktion auf den exogenen Glucosereiz eingeschränkt wird. Diese These wird durch die erniedrigten I/G-Werte beim Max.-Kollektiv erhärtet.

Wie aus Tab. 20 und Abb. 19 hervorgeht, hatte die Gewichtszunahme in der Schwangerschaft keinen Einfluß auf die Glucose-Toleranz und nur geringen Einfluß auf die absolute und relative Insulinsekretion, die bei Patientinnen mit ausgeprägter Gewichtszunahme (Max.-Kollektiv: $>$ 15 kg) etwas höher lag als bei solchen mit geringer Zunahme des Körpergewichts (Min.-Kollektiv: $<$ 5 kg).

Der Einfluß der Gesamtparität ist in Tab. 21 und Abb. 20 dargestellt. Dabei zeigte sich, daß die Gruppe mit höherer Paritätenzahl (Max.-Kollektiv: $>$ II) etwas niedrigere absolute und relative

PARAMETER		GES. KOLLEKTIV	MIN. KOLLEKTIV n = 16	MAX. KOLLEKTIV n = 17	SIGNIFIKANZ IM U-TEST
GLUCOSE n = 130	0	73.7	72.3	69.8	-
	F_1	396.9	386.0	433.9	-
	F_6	175.4	169.1	223.0	+
INSULIN n = 78	0	15.4	17.7	11.0	-
	F_3	190.1	255.3	160.5	-
	F_8	159.3	217.9	147.0	-
INSULIN GLUCOSE n = 78	0	0.22	0.25	0.16	-
	F_3	1.34	1.55	1.05	-
	F_8	0.91	1.06	0.73	-

oGTT SS - Randkollektive
Diskriminator: Alter d. Mutter

+ $p \leq 0.05$
- $p > 0.05$

Tab. 19: Verhalten der Variablen der Parameter Glucose, Insulin und I/G in den Randkollektiven der Kovariablen "Alter der Mutter" (Min.-Kollektiv: <22 J., Max.-Kollektiv: >35 J.) im Vergleich zum Gesamtkollektiv beim oGTT innerhalb der Schwangerschaft.

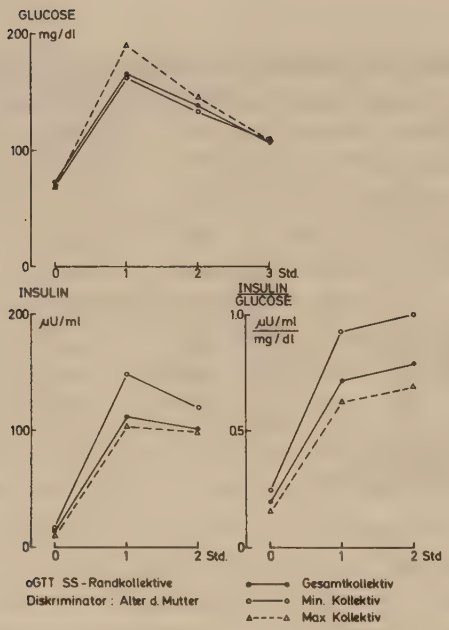


Abb. 18: Verhalten der Variablen der Parameter Glucose, Insulin und I/G in den Randkollektiven "Alter der Mutter" beim oGTT innerhalb der Schwangerschaft.

PARAMETER		GES. KOLLEKTIV	MIN. KOLLEKTIV n = 6	MAX. KOLLEKTIV n = 15	SIGNIFIKANZ IM U-TEST
GLUCOSE n = 130	0	73.7	83.5	75.6	-
	F_1	396.9	408.3	418.3	-
	F_6	175.4	157.8	191.5	-
INSULIN n = 78	0	15.4	19.5	15.0	-
	F_3	190.1	180.0	217.3	-
	F_8	159.3	141.0	187.3	-
INSULIN / GLUCOSE n = 78	0	0.22	0.26	0.20	-
	F_3	1.34	1.26	1.42	-
	F_8	0.91	0.73	1.02	-

oGTT SS - Randkollektive
Diskriminator: Gewichtszunahme d. Mutter

• $p \leq 0.05$
- $p > 0.05$

Tab. 20: Verhalten der Variablen der Parameter Glucose, Insulin und I/G in den Randkollektiven "Gewichtszunahme während der SS" (Min.-Kollektiv: $<$ 5kg, Max.-Kollektiv: $>$ 15kg) im Vergleich zum Gesamtkollektiv beim oGTT innerhalb der Schwangerschaft.

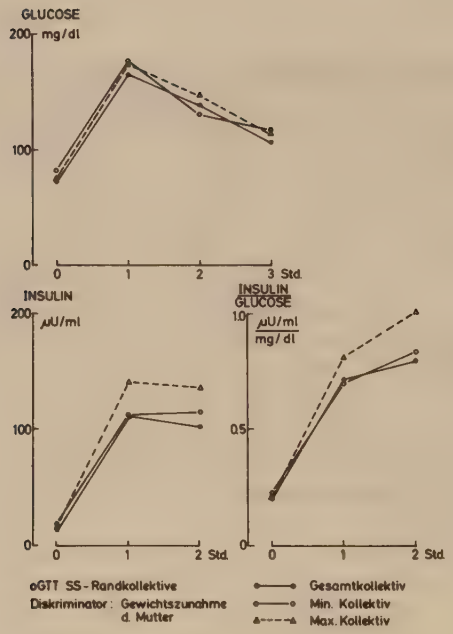


Abb. 19: Verhalten der Variablen der Parameter Glucose, Insulin und I/G in den Randkollektiven "Gewichtszunahme" beim oGTT innerhalb der Schwangerschaft.

PARAMETER		GES. KOLLEKTIV	MIN. KOLLEKTIV n = 37	MAX. KOLLEKTIV n = 13	SIGNIFIKANZ IM U-TEST
GLUCOSE n = 130	0	73.7	72.5	73.0	-
	F_1	396.9	394.8	393.0	-
	F_6	175.4	176.2	174.0	-
INSULIN n = 78	0	15.4	16.2	10.8	-
	F_3	190.1	195.6	158.6	-
	F_8	159.3	180.5	137.1	-
INSULIN / GLUCOSE n = 78	0	0.22	0.24	0.14	+
	F_3	1.34	1.40	0.95	-
	F_8	0.91	0.93	0.67	-

oGTT SS-Randkollektive
Diskriminator: Gesamtparität

+ $p \leq 0.05$
- $p > 0.05$

Tab. 21: Verhalten der Variablen der Parameter Glucose, Insulin und I/G in den Randkollektiven der Kovariablen "Gesamtparität" (Min.-Kollektiv: 0, Max.-Kollektiv: $\geq$ II) im Vergleich zum Gesamtkollektiv beim oGTT innerhalb der Schwangerschaft.

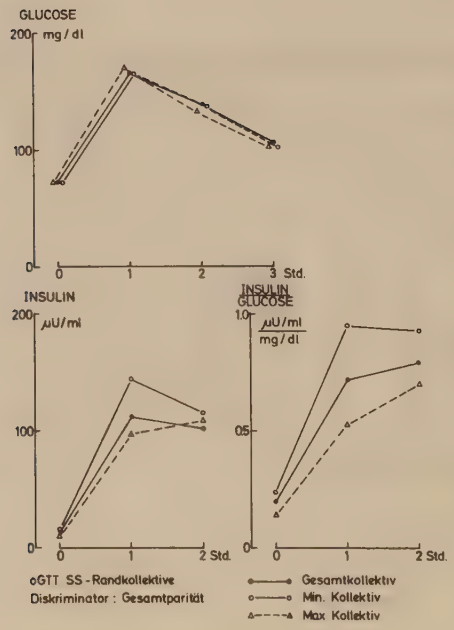


Abb. 20: Verhalten der Variablen der Parameter Glucose, Insulin und I/G in den Randkollektiven der Kovariablen "Gesamtparität" beim oGTT innerhalb der Schwangerschaft.

Insulinkonzentrationen vorwies als diejenige der Primigravidae (Min.-Kollektiv). Hier spielt möglicherweise das Alter der Mutter eine Rolle, das mit steigender Paritätenzahl naturgemäß höher liegt als bei Frauen mit erst wenigen Geburten. Die Ähnlichkeit mit den Kurvenverläufen von Insulin und I/G in Abb. 18 macht dies deutlich.

3.1.3.2. Kenngrößen des Kindes

3.1.3.2.1. Korrelationen

Die Beziehungen zwischen Glucose, Insulin und I/G einerseits und dem Kindsgewicht andererseits sind in Tab. 22 wiedergegeben. Positive signifikante Korrelationen wurden gefunden zwischen Kindsgewicht und dem Glucose-Nüchternwert, der Glucose-excess-Fläche F_3 und dem Insulin-120 Min.-Wert.Die engsten Beziehungen fanden sich beim Glucose-Nüchternwert.

3.1.3.2.2. Randkollektive

Ein interessanter Zusammenhang zwischen Kindsgewicht, Glucose-Toleranz und Insulinsekretion ergab sich bei der Erstellung von Randkollektiven (Tab. 23 und Abb. 21). Während sich in Abb. 21 Gesamtkollektiv, Min.-Kollektiv (Geburtsgewicht $<$ 2500 g) und Max.-Kollektiv (Geburtsgewicht $>$ 4000g) für die Parameter Glucose, Insulin und I/G bis zum Testzeitpunkt 60 Min. kaum unterschieden, lagen die 120 Min.-Werte des Min.-Kollektivs für Insulin und I/G deutlich unter denen des Gesamtkollektivs, die des Max.-Kollektivs deutlich darüber. Es hat demnach den Anschein, daß dem 2-Stunden-Wert für Insulin und I/G für die Gewichtsentwicklung des fetalen Lebens eine gewisse Bedeutung zukommt.

PARAMETER		KINDSGEWICHT - SS	
		KORRELATIONS-KOEFFIZIENT	SIGNIFIKANZ
GLUCOSE	0	+ 0.3136	+
	60	+ 0.1426	-
	120	+ 0.1558	-
	180	+ 0.0231	-
	F_1	+ 0.1721	-
	F_3	+ 0.1875	+
	F_6	+ 0.0406	-
	F_8	+ 0.0633	-
	$\frac{F_2}{F_4}$	- 0.0061	-
	$\frac{F_3}{F_5}$	+ 0.0283	-
INSULIN	0	+ 0.1555	-
	60	+ 0.0114	-
	120	+ 0.2241	+
	F_3	+ 0.0746	-
	F_8	+ 0.0515	-
INSULIN / GLUCOSE	0	+ 0.0546	-
	60	- 0.0811	-
	120	+ 0.0997	-
	F_3	- 0.0058	-
	F_8	- 0.0438	-

OGTT SS

+ $p \leq 0.05$
- $p > 0.05$

Tab. 22: Rangkorrelationen (nach Spearman) zwischen dem Kindsgewicht und den Variablen der Parameter Glucose, Insulin und I/G beim oGTT innerhalb der Schwangerschaft.

PARAMETER		GES. KOLLEKTIV	MIN. KOLLEKTIV n = 7	MAX. KOLLEKTIV n = 13	SIGNIFIKANZ IM U-TEST
GLUCOSE n = 130	O	73.7	72.3	78.1	-
	F_1	396.9	378.8	423.8	-
	F_6	175.4	161.9	189.5	-
INSULIN n = 78	O	15.4	14.0	21.7	-
	F_3	190.1	183.0	217.2	-
	F_8	159.3	152.7	173.8	-
INSULIN / GLUCOSE n = 78	O	0.22	0.21	0.28	-
	F_3	1.34	1.36	1.36	-
	F_8	0.91	0.92	0.80	-

oGTT SS-Randkollektive
Diskriminator: Kindsgewicht

+ $p \leq 0.05$
- $p > 0.05$

Tab. 23: Verhalten der Variablen der Parameter Glucose, Insulin und I/G in den Randkollektiven der Kovariablen "Kindsgewicht" (Min.-Kollektiv: < 2500g, Max.-Kollektiv: > 4000g) im Vergleich zum Gesamtkollektiv beim oGTT innerhalb der Schwangerschaft.

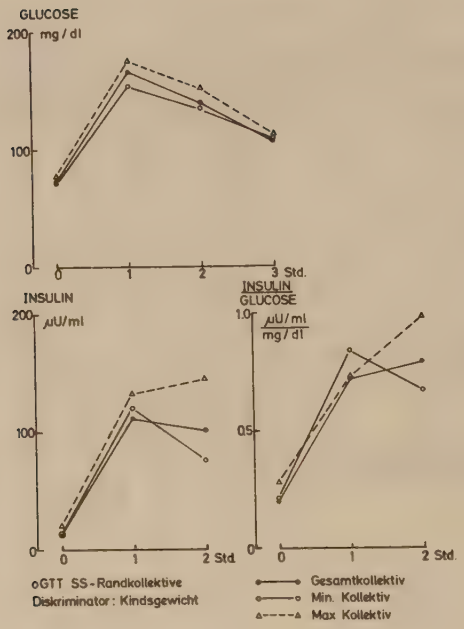


Abb. 21: Verhalten der Variablen der Parameter Glucose, Insulin und I/G in den Randkollektiven der Kovariablen "Kindsgewicht" beim oGTT innerhalb der Schwangerschaft.

3.2. oGTT außerhalb der Schwangerschaft

3.2.1. Beschreibung der Parameter

3.2.1.1. Parameter Glucose

3.2.1.1.1. Verteilungsform

Für alle Variablen des Parameters Glucose konnte eine Normalverteilung nachgewiesen werden. In Abb. 22 ist als Beispiel das Histogramm der Variablen Glucose 60 Min. abgebildet.

3.2.1.1.2. Mittelwerte, Standardabweichungen, Standardfehler der Mittelwerte, Minima, Maxima, Range

Wie aus Tab. 24 hervorgeht, betrug der Glucose-Nüchternwert durchschnittlich 78.5 mg/100ml. 60 Min. nach dem Zuckertrunk war die Glucosekonzentration im Mittel 139.3 mg/100 ml. Der Anstieg gegenüber dem Nüchternwert war demnach 61 mg/100 ml (= 77%). Nach 2 Stunden wurde im Durchschnitt eine Glucosekonzentration von 119.2 mg/100ml gemessen. Dabei lagen die Glucosespiegel mit 41 mg/100ml um 52% höher als die Nüchternwerte. 180 Min. nach Testbeginn wurden noch Glucosewerte von 102.1mg/100 ml gemessen. Diese Werte lagen mit 24 mg/100ml noch um 30% höher als die Ausgangswerte. Im Vergleich zum oGTT während der Schwangerschaft hatten sich die Glucosekonzentrationen nach 3 Stunden damit deutlich stärker den Ausgangswerten genähert (s. Tab. 4). Die Streubreite war im Vergleich zur Schwangerschaft etwas größer. Die höchsten SD- und SEM-Werte fanden sich auch hier nach 1 Stunde Testdauer. Auch außerhalb der Schwangerschaft zeigten die einzelnen Patientinnen recht unterschiedliche Glucoseprofile, die in Abb. 23 dargestellt sind. Die Gesamtfläche F_1 betrug im Mittel 348.8 und lag damit unter dem entsprechenden Wert innerhalb der Schwangerschaft. Die excess-Fläche F_6 hatte mit durchschnittlich 113.4 daran einen Anteil von 32%. Während der Schwangerschaft betrug dieser Anteil 44%, wodurch der stärkere Anstieg nach der Glucosebelastung, also

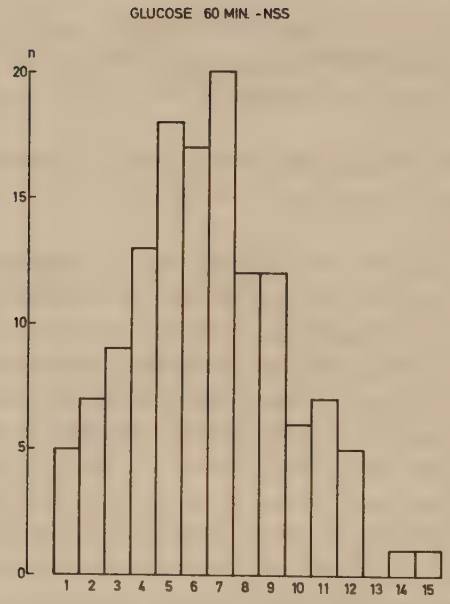


Abb. 22: Histogramm der Variablen Glucose 60 Min.(NSS) nach Einteilung in 15 Klassen, Klassenbreite 7,5 mg%.

VARIABLE	n	V.F.	$\bar{x}$	S. D.	S. E. M.	$\bar{x}$ + 2 S.D.	$\bar{x}$ - 2 S.D.	MIN	MAX	RANGE
GLUCOSE										
0 Min.	129	normal	78.5	10.8	0.95	100.0	56.9	35.0	117.0	82.0
60 Min	129	"	139.3	31.5	2.77	202.3	76.3	80.0	282.0	202.0
120 Min.	129	"	119.2	29.1	2.56	177.4	61.0	72.0	342.0	270.0
180 Min.	129	"	102.1	26.8	2.36	155.7	48.4	40.0	303.0	263.0
F_1	129	"	348.8	66.0	5.81	480.7	216.9	225.0	811.5	586.5
F_3	129	"	238.1	44.3	3.90	326.8	149.5	145.5	489.0	343.5
F_6	129	"	113.4	66.0	5.81	245.3	-18.6	18.0	595.5	577.5
F_8	129	"	81.2	43.2	3.80	167.6	- 5.2	11.5	345.0	333.5
F_2 / F_4	129	"	0.46	0.05	0.004	0.55	0.37	0.28	0.60	0.32
F_3 / F_5	129	"	2.18	0.30	0.026	2.77	1.58	1.52	3.58	2.06

oGTT NSS

Tab. 24: Charakterisierung der Variablen des Parameters Glucose im Gesamtkollektiv des oGTT außerhalb der Schwangerschaft. (Dimension: mg/100 ml).

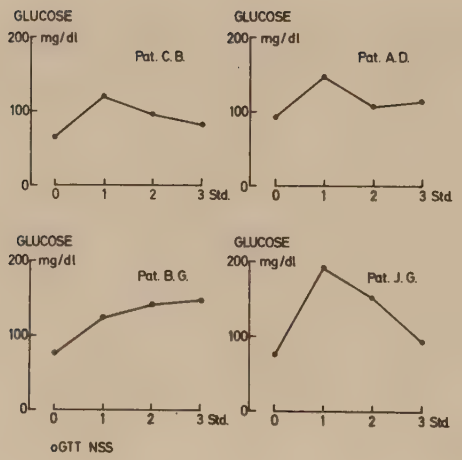


Abb. 23: Unterschiedliche Glucose-Profile beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

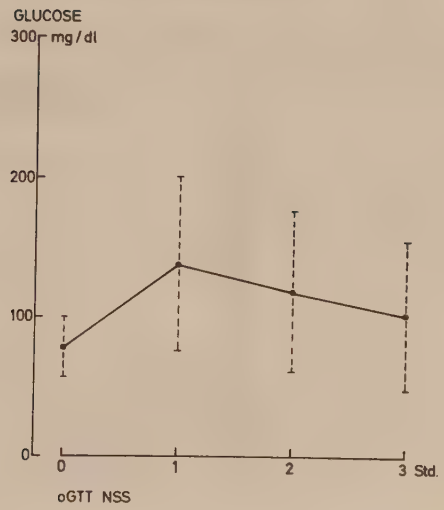


Abb. 24: Verhalten der Glucosekonzentrationen ($\bar{x} \pm 2s$) im Gesamtkollektiv des oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

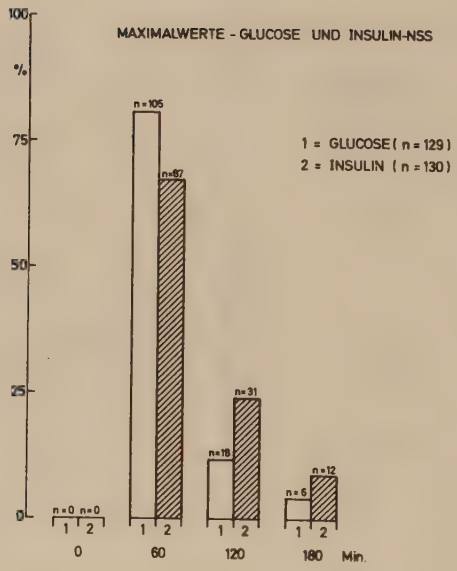


Abb. 25: Häufigkeitsverteilung der Spitzenwerte von Glucose und Insulin beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

die eingeschränkte Glucose-Toleranz innerhalb der Schwangerschaft verdeutlicht wird. Der Wert der Fläche bis zum Testzeitpunkt 120 Min. (F_3) betrug im Mittel 238.1. Die dazugehörige excess-Fläche F_8 war daran mit durchschnittlich 81.2 (= 34%) beteiligt. Auch dieser Anteil ist gegenüber dem entsprechenden Wert innerhalb der Schwangerschaft (46%) deutlich erniedrigt.

Die Verhältnisse der Flächen F_2:F_4 ($\bar{x}$ = 0.46) und F_3:F_5 ($\bar{x}$ = 2.18) wiesen dieselben Größenordnungen auf wie die während der Schwangerschaft (F_2:F_4 = 0.44, F_3:F_5 = 2.24).

Abb. 24 veranschaulicht das Glucoseprofil des Gesamtkollektivs. Dem steileren Anstieg vom Ausgangswert zum 60 Min.-Wert folgt ein recht sanfter Abfall zum 180 Min.-Wert, bei dem die Ausgangskonzentrationen noch immer überschritten werden.

Aus Abb. 25 geht hervor, daß nicht immer zum Zeitpunkt 60 Min. die höchsten Werte für Glucose gemessen wurden. Während bei keiner Patientin die Nüchternwerte auch die Spitzenwerte waren, hatten 105 Frauen ihre höchsten Glucosewerte nach 60 Min., 18 nach 120 Min. und 6 nach 180 Min.

.2.1.2. Parameter Insulin

.2.1.2.1. Verteilungsform

Für die Variablen des Parameters Insulin mußte eine log-Normalverteilung angenommen werden. Abb. 26 zeigt das Histogramm der Variablen Insulin 60 Min. nach log-Transformation der gemessenen Werte.

2.1.2.2. Mittelwerte, $\bar{x}$ + 2s-Bereiche, $\bar{x}$ - 2s-Bereiche, Minima, Maxima, Range

Wie aus Tab. 25 hervorgeht, betrug die Insulin-Nüchternkonzentration im Mittel 3.6 mcU/ml und lag damit sehr viel niedriger

als diejenige innerhalb der Schwangerschaft (14.2 mcU/ml). Der Anstieg nach der ersten Stunde des Tests betrug 61.5 mcU/ml (= 1708%), die Insulinspiegel waren hierbei 65.1 mcU/ml. Nach 120 Min. Testdauer waren die Insulinwerte wieder etwas abgefallen und betrugen noch 55.3 mcU/ml. Dies bedeutet gegenüber der Basalsekretion eine Erhöhung um 51.7 mcU/ml (= 1436%). Nach 3 Stunden lagen die Insulinkonzentrationen durchschnittlich bei 30.6 mcU/ml. Diese letzten gemessenen Werte waren noch um 27 mcU/ml oder 750% höher als die Ausgangswerte.

Die Streubreiten waren auch hier vor der Glucosebelastung am niedrigsten, nach 1 Stunde Testdauer am größten. Dazwischen lagen die Werte bei 120 und 180 Min..Abb. 27 veranschaulicht die recht unterschiedliche Sekretionsdynamik von Fall zu Fall.

Die Gesamtfläche F_1 der absoluten Insulinkonzentrationen betrug im Mittel 146.2, der Anteil der excess-Fläche F_6 betrug daran mit 132.0 ca. 90%. Die Fläche zwischen 0 und 120 Min. betrug im Mittel 97.6. Während der Schwangerschaft war diese Fläche beinahe doppelt so groß. Die excess-Fläche F_8 war daran mit 88.0 ebenfalls zu 90% beteiligt. Während der Schwangerschaft betrug diese excess-Fläche mit 141.8 nur 80%.

Abb. 28 zeigt den Kurvenverlauf der mittleren Insulinkonzentrationen ($\pm$ 2s) des Gesamtkollektivs. Im Vergleich zum Profil der Glucosekonzentrationen (Abb. 24) fällt auf, daß zwischen den Zeitpunkten 60 Min. und 120 min. eine angedeutete Plateaubildung erfolgt. Nach 180 Min. fällt die Kurve dann wieder etwas steiler ab.

Auch das Erreichen der Insulin-Peaks war nicht identisch mit dem Verhalten der Glucose. Aus Abb. 25 geht hervor, daß nach 60 Min. bei 87 Patientinnen, nach 120 Min. bei 31 und nach 180 Min. bei 12 Patientinnen die höchsten Insulinwerte gemessen wurden. Bei keiner Patientin bedeuteten die Nüchternwerte gleichzeitig die Insulinspitzen.

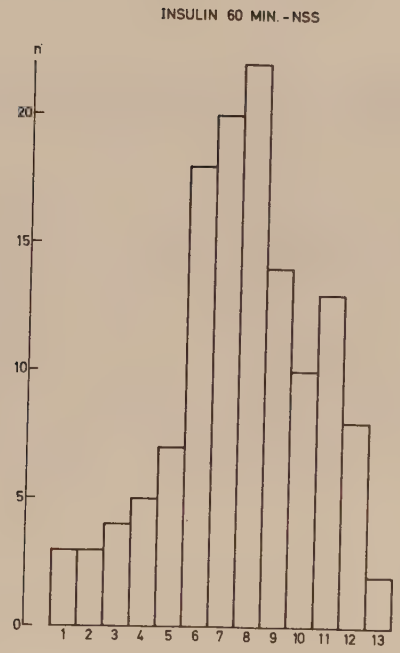


Abb. 26: Histogramm der Variablen Insulin 60 Min. (NSS).
Einteilung nach log-Transformation in 13 Klassen,
Klassenbreite 0.1.

VARIABLE	n	V. F	$\bar{x}$	$\bar{x}$ + 2 S.D.	$\bar{x}$ - 2 S.D.	MIN	MAX	RANGE
INSULIN								
0 Min.	130	log	3.6 / log 0.5563	21.9	0.59	1.0	33.0	32.0
60 Min	130	"	65.1 / log 1.8136	241.5	17.5	6.0	220.0	214.0
120 Min.	130	"	55.3 / log 1.7427	196.8	15.5	6.0	208.0	202.0
180 Min.	128	"	30.6 / log 1.4857	203.1	4.6	1.0	206.0	205.0
F_1	128	"	146.2 / log 2.1649	448.0	47.7	22.5	481.0	458.5
F_3	130	"	97.6 / log 1.9894	317.6	30.0	10.5	321.5	311.0
F_6	128	"	132.0 / log 2.1206	409.8	42.5	19.5	427.0	407.5
F_8	130	"	88.0 / log 1.9445	293.9	26.3	8.5	283.5	275.0

oGTT NSS

Tab. 25: Charakterisierung der Variablen des Parameters Insulin im Gesamtkollektiv des oGTT außerhalb der Schwangerschaft. (Dimension: mcU/ml; Wiedergabe der Mittelwerte zusätzlich in log-Transformation).

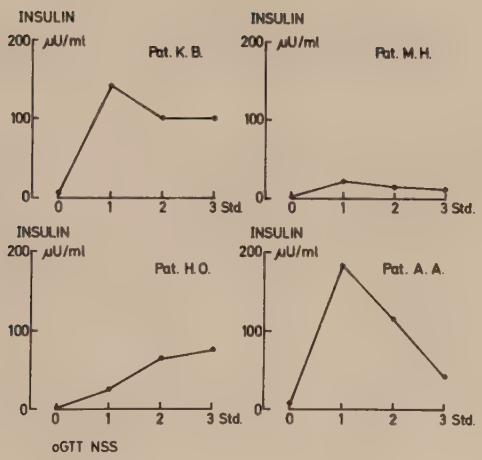


Abb. 27: Unterschiedliche Insulin-Profile beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

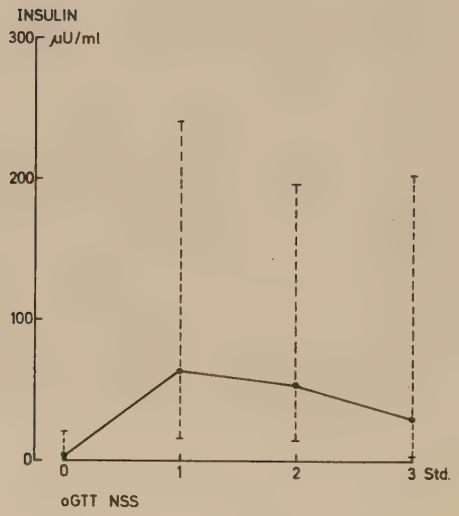


Abb. 28: Verhalten der Insulinkonzentrationen ($\bar{x} \pm 2s$) im Gesamtkollektiv des oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

3.2.1.3. Parameter Insulin/Glucose

3.2.1.3.1. Verteilungsform

Auch für die Variablen des Parameters I/G konnte man eine log-Normalverteilung annehmen. Als Beispiel ist in Abb. 29 das Histogramm der Variablen I/G Min. wiedergegeben.

3.2.1.3.2. Mittelwerte, x + 2s-Bereiche, x - 2s-Bereiche, Minima, Maxima, Range

Tab. 26 gibt die Charakterisierung der Variablen des Parameters I/G wieder. Der Nüchternwert des Quotienten betrug im Mittel 0.05. Die Mittelwerte nach 60 bzw. 120 Min. waren genau gleich groß, nämlich 0.47. Dies bedeutet, daß zu diesen beiden Testzeiten die Insulinsekretion im Vergleich zu den Glucosekonzentrationen gleich waren. Nach 3 Stunden Testdauer betrug der I/G-Quotient im Mittel 0.32. Im Vergleich zu den Werten innerhalb der Schwangerschaft wurde zu allen Testzeiten wesentlich weniger Insulin auf den Glucosereiz hin ausgeschüttet. Da auch die mittleren Glucosekonzentrationen im allgemeinen außerhalb der Schwangerschaft deutlich niedriger waren, läßt dies auf eine verminderte Wirksamkeit des Insulins innerhalb der Schwangerschaft schließen.

Auch die Werte für die I/G-Flächen lagen klar unter den entsprechenden Größen innerhalb der Schwangerschaft. Wie aus Tab.26 hervorgeht, betrug der Wert der Gesamtfläche F_1 durchschnittlich 1.19. Der Anteil der excess-Fläche F_6 betrug daran mit 1.01 ca. 85%. Die 120 Min.-Fläche F_3 betrug im Mittel 0.76, die dazugehörige excess-Fläche F_8 hatte einen Mittelwert von 0.64. Dies bedeutet einen Anteil an F_3 von ebenfalls fast 85%. Die Flächen F_6 und F_8 charakterisieren die Relation der excess-Flächen von Insulin und Glucose.

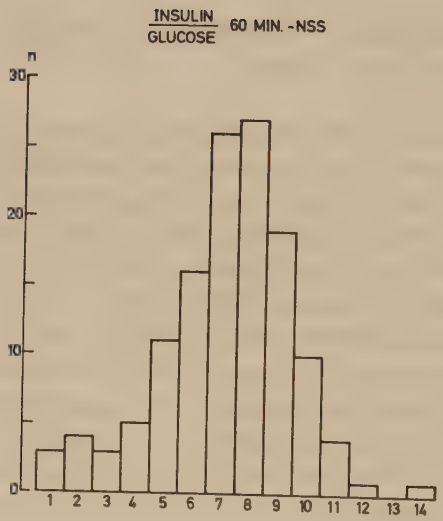


Abb. 29: Histogramm der Variablen I/G 60 Min. (NSS). Einteilung nach log-Transformation in 14 Klassen, Klassenbreite 0.1.

VARIABLE	n	V.F.	$\bar{x}$	$\bar{x}$ + 2 S.D.	$\bar{x}$ - 2 S.D.	MIN	MAX	RANGE
INSULIN / GLUCOSE								
0 Min	129	log	$\frac{0.05}{\log - 1.3010}$	0.28	0.01	0.01	0.38	0.37
60 Min.	129	"	$\frac{0.47}{\log - 0.3279}$	1.52	0.15	0.07	1.69	1.62
120 Min.	129	"	$\frac{0.47}{\log - 0.3279}$	1.48	0.15	0.08	1.81	1.73
180 Min.	127	"	$\frac{0.32}{\log - 0.4949}$	1.54	0.07	0.03	1.19	1.16
F_1	127	"	$\frac{1.19}{\log 0.0755}$	3.26	0.43	0.23	3.78	3.55
F_3	129	"	$\frac{0.76}{\log - 0.1192}$	2.18	0.26	0.12	2.57	2.45
F_6	127	"	$\frac{1.01}{\log 0.4321}$	2.76	0.37	0.18	3.20	3.02
F_8	129	"	$\frac{0.64}{\log - 0.1938}$	1.85	0.22	0.09	2.14	2.05

oGTT NSS

Tab. 26: Charakterisierung der Variablen des Parameters I/G im Gesamtkollektivs des oGTT außerhalb der Schwangerschaft. (Wiedergabe der Mittelwerte zusätzlich in log-Transformation).

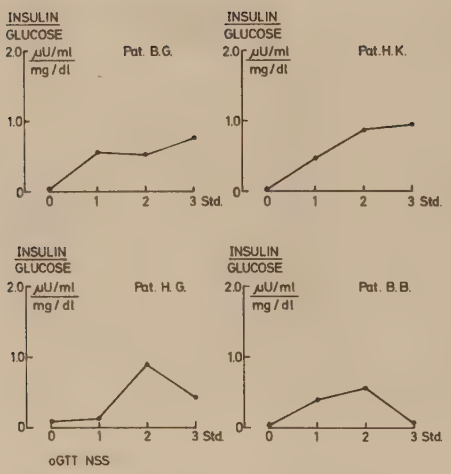


Abb. 30: Unterschiedliche I/G-Profile beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

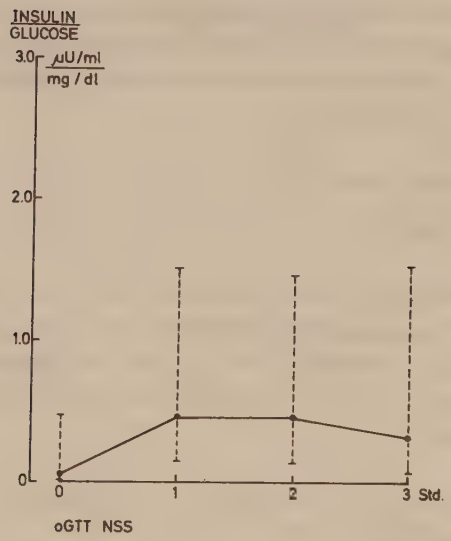


Abb. 31: Verhalten der Mittelwerte und $\bar{x} \pm 2s$-Bereiche des I/G-Quotienten beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

Die Streubreite war vor der Glucosebelastung am kleinsten, danach zu den restlichen 3 Testzeitpunkten annähernd gleich groß. Aus Abb. 30 geht das recht unterschiedliche Verhalten der Insulinausschüttung nach der Glucosebelastung von Fall zu Fall hervor.

Abb. 31 zeigt das I/G-Profil des Gesamtkollektivs. Auffällig ist erstens das Plateau zwischen 60 und 120 Min. und zweitens die der log-Normalverteilung entsprechende Asymmetrie der $\bar{x}$ + 2s- und $\bar{x}$ - 2s-Bereiche.

3.2.1.4. Parameter C-Peptid

3.2.1.4.1. Verteilungsform

Die Variablen 0 Min., 60 Min., 120 Min., 180 Min., F_1 und F_3 waren log-normalverteilt. In Abb. 32 ist das Histogramm der Variablen C-Peptid 60 Min. als Beispiel abgebildet. Für die Variablen F_6 und F_8 konnte eher eine Normalverteilung angenommen werden.

3.2.1.4.2. Mittelwerte, $\bar{x}$ + 2s-Bereiche, $\bar{x}$ - 2s-Bereiche, Minima, Maxima, Range

Wie aus Tab. 27 hervorgeht, betrug der Nüchternwert des C-Peptid im Mittel 2.1 ng/ml. Nach 60 Min. war die C-Peptid-Konzentration im Serum durchschnittlich 5.3 ng/ml, was einen Anstieg um 152% bedeutet. Nach 120 Min. wurde mit durchschnittlich 5.2 ng/ml nahezu dieselbe Konzentration gemessen. Der Anstieg vom Nüchternwert betrug hier mit 3.1 ng/ml 148%. Nach 180 Min. fanden sich mittlere C-Peptid-Spiegel von 4.4 ng/ml, was gegenüber dem Ausgangswert mit 2.3 ng/ml eine Erhöhung von ca. 110% bedeutet. Im Vergleich zu den Insulinwerten fielen der relativ mäßige Anstieg der C-Peptid-Spiegel bis zum Zeitpunkt 60 Min. und der nur sehr geringe Abfall nach 120 Min. auf.

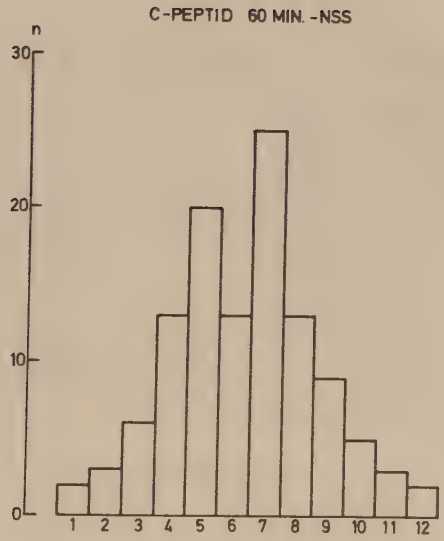
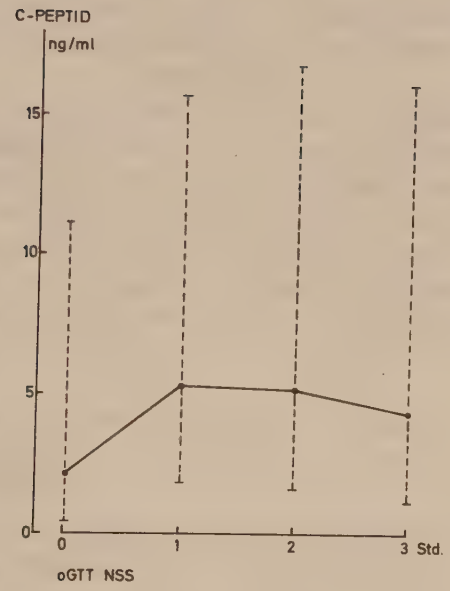


Abb. 32: Histogramm der Variablen C-Peptid 60 Min. (NSS). Einteilung nach log-Transformation in 12 klassen, Klassenbreite 0.1.

VARIABLE	n	V F	$\bar{x}$	$\bar{x}$ + 2 S.D.	$\bar{x}$ - 2 S.D.	MIN	MAX	RANGE
C-PEPTID								
0 Min	124	log	2.1 / log 0.3222	11.2	0.41	0.14	19.4	19.3
60 Min	116	"	5.3 / log 0.7243	15.7	1.8	1.13	27.4	26.3
120 Min	119	"	5.2 / log 0.7160	16.9	1.6	0.35	29.5	29.2
180 Min.	120	"	4.4 / log 0.6435	16.2	1.2	1.12	58.4	57.2
F_1	107	"	14.7 / log 1.1673	37.1	5.8	4.5	95.9	91.4
F_3	110	"	9.5 / log 0.9777	23.7	3.8	2.5	51.9	49.4
F_6	107	normal	7.9	23.0	-7.7	-8.3	37.5	45.9
F_8	110	"	4.9	14.0	-4.1	-6.0	24.1	30.1

oGTT NSS

Tab. 27: Charakterisierung der Variablen des Parameters C-Peptid im Gesamtkollektiv des oGTT außerhalb der Schwangerschaft. (Dimension: ng/ml; Wiedergabe der entsprechenden Mittelwerte zusätzlich in log-Transformation).



bb. 33: Verhalten der C-Peptid-Konzentrationen ($\bar{x} \pm 2s$) im Gesamtkollektiv des oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

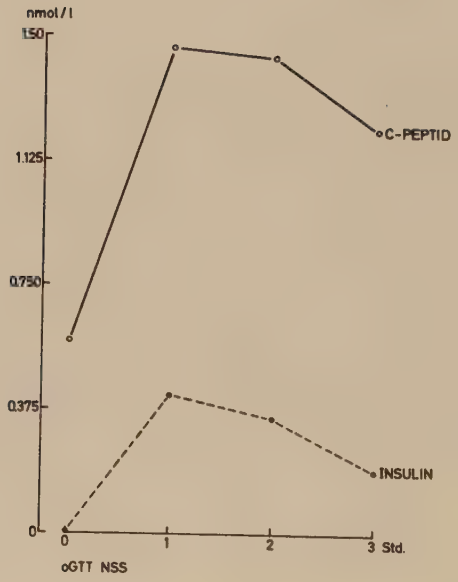


Abb. 34: Vergleich der molaren Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen im Gesamtkollektiv des oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

Die sanften Anstiege der C-Peptid-Konzentrationen nach der Glucosebelastung fanden auch im Verhältnis der excess-Flächen zu den Gesamtflächen ihren Niederschlag. So betrug die Gesamtfläche F_1 im Mittel 14.7, die excess-Fläche F_6 hatte mit 7.9 daran einen Anteil von ca. 54%. Die 120 Min.-Fläche F_3 betrug durchschnittlich 9.5. Die excess-Fläche F_8 betrug im Mittel 4.9 (= 52%).

Abb. 33 zeigt das C-Peptid-Profil des Gesamtkollektivs. Abb. 34 verdeutlicht die Unterschiede in den molaren Konzentrationen von Insulin und C-Peptid im oGTT. Auffallend war der wesentlich steilere und größere Anstieg der Insulin-Konzentrationen gegenüber der Basalsekretion und der etwas steilere Abfall von 120 auf 180 Min.. Entsprechend der längeren biologischen Halbwertszeit des C-Peptid liegen dessen Konzentrationen 3 bis 5 mal so hoch wie die des Insulins.

.2.1.5. Parameter C-Peptid/Glucose

.2.1.5.1. Verteilungsform

Wie beim C-Peptid konnte für die Variablen 0 Min., 60 Min., 120 Min., 180 Min., F_1 und F_3 eine log-Normalverteilung nachgewiesen werden. Als Beispiel ist in Abb. 35 das Histogramm der Variablen C/G 60 Min. dargestellt. Für die Variablen F_6 und F_8, also für das Verhältnis der excess-Flächen des C-Peptids und der Glucose, konnte eine Normalverteilung angenommen werden.

.2.1.5.2. Mittelwerte, $\bar{x}$ + 2s-Bereiche, $\bar{x}$ - 2s-Bereiche, Minima, Maxima, Range

Wie aus Tab. 28 hervorgeht, betrug der C/G-Nüchternwert im Mittel 0.03, nach 60 Min. 0.04, nach 120 Min. 0.05 und nach 180 Min. 0.04. Die nur schwache Zunahme des Quotienten nach der Glucosebelastung spiegelt sich bei den Flächenberechnungen wieder. Der Anteil der excess-Fläche F_6 ($\bar{x}$ = 0.03) an der Gesamtfläche F_1

($\bar{x}$ = 0.13) betrug lediglich 23%, der Anteil der excess-Fläche F_8 ($\bar{x}$ = 0.01) an der 120 Min.-Fläche F_3 ($\bar{x}$ = 0.08) gar nur 12,5%.

Im Vergleich zum I/G-Quotienten fällt der relativ schwache Anstieg von 0 Min. auf 120 Min. auf, dem dann eine Plateauphase bis 180 Min. gefolgt ist (Abb. 36).

Abb. 37 zeigt den direkten Vergleich der I/G- bzw. C/G-Profile des Gesamtkollektivs, berechnet auf der Grundlage molarer Konzentrationen. Daraus wird ersichtlich, daß die molaren Konzentrationen des C-Peptid im Vergleich mit den Glucosekonzentrationen wesentlich höher liegen als die relativen molaren Insulinspiegel.

3.2.1.6. Parameter C-Peptid/Insulin

3.2.1.6.1. Verteilungsform

Für die Variablen des Parameters C-Peptid/Glucose (C/I) ließ sich zu keinem Testzeitpunkt und bei keiner Fläche eine eindeutige Verteilungsfunktion nachweisen. Am ehesten konnte noch eine log-Normalverteilung angenommen werden.

3.2.1.6.2. Mittelwerte, $\bar{x}$ + 2s-Bereiche, $\bar{x}$ - 2s-Bereiche, Minima, Maxima, Range

Tab. 29 verdeutlicht, daß der Mittelwert für den Quotienten C/I zum Zeitpunkt 0 Min. 0.60 betrug. Auffällig ist hierbei die außergewöhnlich große Streubreite ($\bar{x}$ + 2s = 5.7, $\bar{x}$ - 2s = 0.06). Nach 60 Min. betrug der Wert des Quotienten durchschnittlich 0.08 nach 120 Min. 0.09. Nach 180 Min. stieg der Wert wieder auf durchschnittlich 0.14 an.

Abb. 38 veranschaulicht die Änderung des Verhältnisses von C-Peptid zu Insulin während des oGTT.

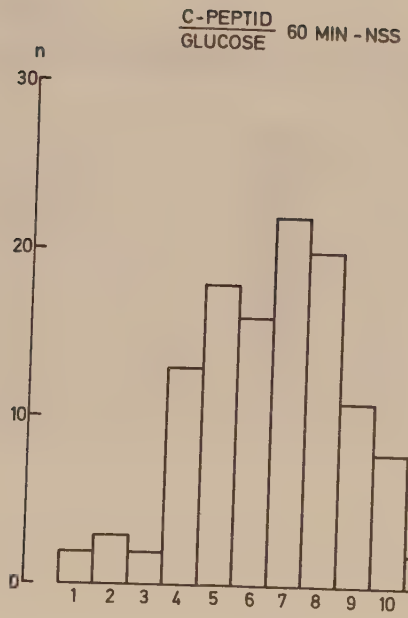


Abb. 35: Histogramm der Variablen C-Peptid/Glucose 60 Min. (NSS). Einteilung nach log-Transformation in 11 Klassen, Klassenbreite 0.1.

VARIABLE	n	V. F.	$\bar{x}$	$\bar{x}$ + 2 S.D.	$\bar{x}$ - 2 S.D.	MIN	MAX	RANGE
C-PEPTID GLUCOSE								
0 Min.	123	log	$\frac{0.03}{\log -1.1523}$	0.15	0.01	0.002	0.263	0.261
60 Min.	115	"	$\frac{0.04}{\log -1.3979}$	0.10	0.01	0.008	0.218	0.210
120 Min.	118	"	$\frac{0.05}{\log -1.3010}$	0.14	0.01	0.005	0.240	0.235
180 Min.	119	"	$\frac{0.04}{\log -1.3979}$	0.16	0.01	0.011	0.490	0.479
F_1	106	"	$\frac{0.13}{\log -0.8861}$	0.32	0.05	0.04	0.83	0.79
F_3	109	"	$\frac{0.08}{\log -1.0969}$	0.20	0.03	0.02	0.47	0.45
F_6	106	normal	0.03	0.20	-0.15	-0.42	0.21	0.64
F_8	109	"	0.01	0.12	-0.09	-0.24	0.19	0.43

oGTT NSS

Tab. 28: Charakterisierung der Variablen des Parameters C-Peptid/ Glucose im Gesamtkollektiv des oGTT außerhalb der Schwangerschaft. (Wiedergabe der entsprechenden Mittelwerte zusätzlich in log-Transformation).

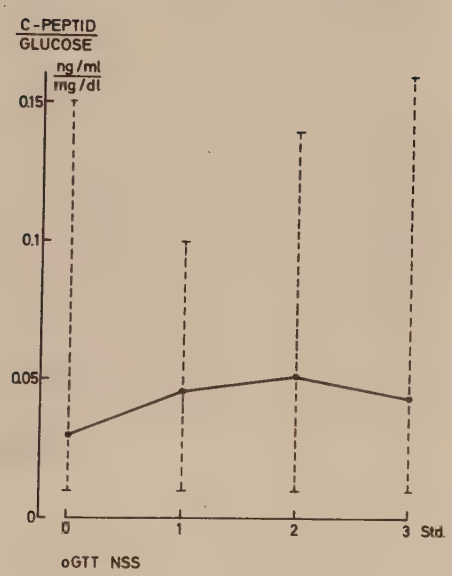


Abb. 36: Verhalten der C-Peptid/Glucose-Konzentrationen ($\bar{x} \pm 2s$) im Gesamtkollektiv des oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

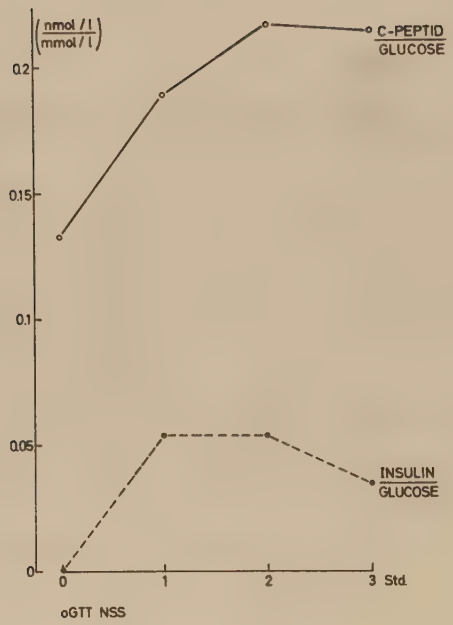


Abb. 37: Vergleich der molaren C-Peptid/Glucose- und Insulin/Glucose-Konzentrationen im Gesamtkollektiv des oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

VARIABLE	n	V. F.	$\bar{x}$	$\bar{x}$ + 2 S. D.	$\bar{x}$ - 2 S.D	MIN	MAX	RANGE
C-PEPTID INSULIN								
0 Min.	124	log	0.60 / log - 0.2218	5.70	0.06	0.02	9.55	9.53
60 Min	116	"	0.08 / log - 1.0969	0.37	0.02	0.01	0.64	0.63
120 Min	119	"	0.09 / log - 1.0457	0.32	0.03	0.02	0.63	0.61
180 Min.	120	"	0.14 / log - 0.8539	0.80	0.03	0.02	1.81	1.79
F_1	107	"	0.64 / log - 0.1938	2.98	0.14	0 13	5.76	5.63
F_3	110	"	0.47 / log - 0.3279	2.59	0.09	0.08	5.45	5.37

oGTT NSS

Tab. 29: Charakterisierung der Variablen des Parameters C-Peptid/Insulin im Gesamtkollektiv des oGTT außerhalb der Schwangerschaft. (Wiedergabe der Mittelwerte zusätzlich in log-Transformation).

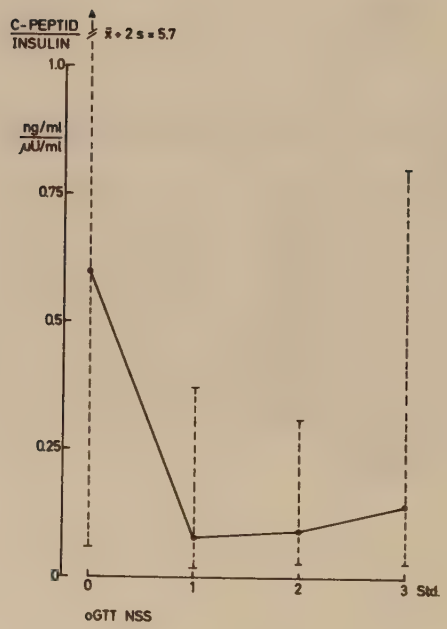


Abb. 38: Verhalten der C-Peptid/Insulin-Konzentrationen ($\bar{x} \pm 2s$) im Gesamtkollektiv des oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

2.1.7. Parameter hGH

2.1.7.1. Verteilungsform

Für alle Variablen des Parameters hGH konnte weitestgehend eine log-Normalverteilung angenommen werden. Stellvertretend ist in Abb. 39 das Histogramm der Variablen hGH 0 Min. dargestellt.

2.1.7.2. Mittelwerte, $\bar{x}$ + 2s-Bereiche, $\bar{x}$ - 2s-Bereiche, Minima, Maxima, Range

Tab. 30 zeigt die Serumkonzentrationen zu den einzelnen Meßpunkten. Zum Zeitpunkt 0 Min. betrug die Konzentration im Mittel 4.0 mU/l. 60 Min. nach der Glucosebelastung, die für das Wachstumshormon gleichsam als Suppressionstest aufgefaßt werden kann, betrugen die hGH-Spiegel durchschnittlich 1.5 mU/l. Dies bedeutet einen Abfall um 62.5%. Nach 120 Min. wurden im Mittel noch 0.9 mU/l gemessen, gleichbedeutend einem Abfall von 77.5% gegenüber dem Ausgangswert 180 Min. nach Testbeginn waren durchschnittlich wieder 1.9 mU/l im Serum vorhanden. Die Ausgangskonzentrationen wurden demnach um 52.5% unterschritten. Auffällig auch bei den hGH-Werten war die große Streubreite, die sich durch die starke unterschiedliche Reaktivität und Nüchternkonzentration der einzelnen Probandinnen erklären läßt.

Abb. 40 gibt das Profil der hGH-Konzentrationen im Gesamtkollektiv wieder. Dem steilen Abfall der hGH-Werte innerhalb der ersten Stunde ist ein weiterer Abfall gefolgt. Die niedrigsten Konzentrationen wurden nach 120 Min. gemessen. Nach diesem Zeitpunkt stiegen die Konzentrationen wieder leicht an. Insgesamt verläuft die hGH-Kurve nicht spiegelbildlich zur Glucosekurve, denn dort waren die Konzentrationen nach 120 Min. bereits wieder abgefallen.

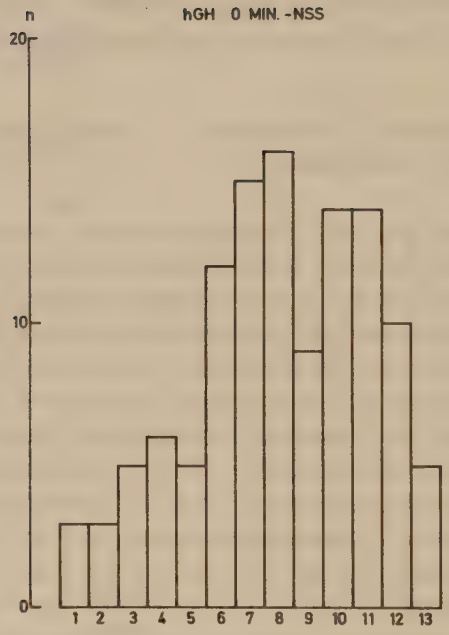


Abb. 39: Histogramm der Variablen hGH 0 Min. (NSS).
Einteilung nach log-Transformation in 13 Klassen,
Klassenbreite 0.2.

VARIABLE	n	V.F.	$\bar{x}$	$\bar{x}$ + 2 S.D.	x - 2 S.D.	MIN	MAX	RANGE
hGH								
0 Min.	114	log	4.0 / log 0.6021	59.4	0.27	0.25	42.0	41.75
60 Min.	97	log	1.5 / log 0.1761	10.5	0.23	0.25	31.0	30.75
120 Min.	74	log	0.9 / log -0.0458	5.8	0.14	0.25	11.5	11.25
180 Min.	77	log	1.9 / log 0.2788	20.7	0.17	0.25	34.0	33.75

oGTT NSS

Tab. 30: Charakterisierung der Variablen des Parameters hGH im Gesamtkollektiv des oGTT außerhalb der Schwangerschaft. (Wiedergabe der Mittelwerte zusätzlich in log-Transformation).

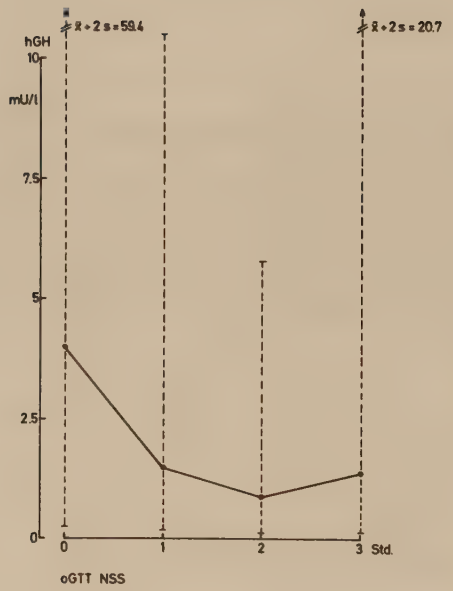


Abb. 40: Verhalten der hGH-Konzentrationen ($\bar{x} \pm 2s$) im Gesamtkollektiv des oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

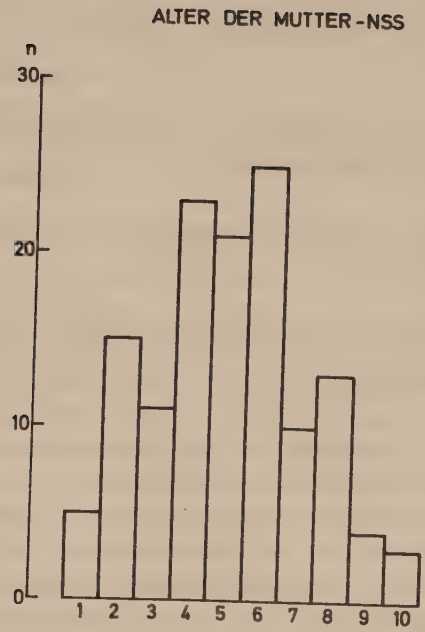


Abb. 41: Histogramm der Kovariablen "Alter der Mutter" (NSS) nach Einteilung in 10 Klassen, Klassenbreite 2.5 Jahre.

3.2.1.8. Kenngrößen der Mutter

3.2.1.8.1. Verteilungsform

Sämtliche Kenngrößen der Mutter (Alter, Testabstand, Gesamtparität, "Prozentgewicht") waren normalverteilt. Als Beispiel ist in Abb. 41 das Histogramm der Variablen "Alter der Mutter" dargestellt.

3.2.1.8.2. Mittelwerte, Standardabweichungen, Standardfehler der Mittelwerte, Minima, Maxima, Range

Über das Verhalten der mütterlichen Kovariablen gibt Tab. 1 Auskunft.

3.2.2. Beziehungen zwischen Glucose, Insulin und C-Peptid

3.2.2.1. Korrelationen

Tab. 31 veranschaulicht die Beziehungen zwischen Glucose und Insulin außerhalb der Schwangerschaft mit Hilfe des Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten. Es bestanden zu allen Testzeitpunkten nach der Glucosebelastung signifikante positive Korrelationen, ebenso zwischen allen berechneten Flächen und Flächenverhältnissen. Lediglich die Nüchternwerte der Glucose und des Insulins zeigten keine bedeutsamen Korrelationen, die sich innerhalb der Schwangerschaft noch nachweisen ließen (vgl.Tab.7). Dagegen waren alle anderen Beziehungen zwischen Glucose und Insulin außerhalb der Schwangerschaft etwas enger als innerhalb.

Zusätzlich wurden außerhalb der Schwangerschaft die Beziehungen zwischen Glucose und C-Peptid einerseits und zwischen C-Peptid und Insulin andererseits überprüft. Aus Tab. 32 geht hervor, daß zu keinem Testzeitpunkt und keiner Fläche signifikante Korrelationen zwischen Glucose und C-Peptid bestanden. Dementsprechend unterschieden sich die Korrelationskoeffizienten in Tab. 33 zu allen 4 Zeitpunkten. Bei den Flächen F_1 und F_6 konnten aller-

dings keine signifikanten Unterschiede gefunden werden. Die Berechnung dieser Unterschiede erfolgte mit Hilfe der $\hat{z}$-Transformation anhand der parametrischen Korrelationskoeffizienten, die in den vorliegenden Tabellen nicht ausgedruckt sind.

Die Korrelationen zwischen Insulin und C-Peptid sind in Tab. 34 wiedergegeben. Die engsten Beziehungen wurden zu den Zeitpunkten 120 Min. und 180 Min. und bei den Flächen F_1 und F_3 gefunden. Zwischen dem Insulin- und dem C-Peptid-Nüchternwert konnte man schwache, zwischen den 60 Min.-Werten für beide Parameter gar keine Beziehungen feststellen.

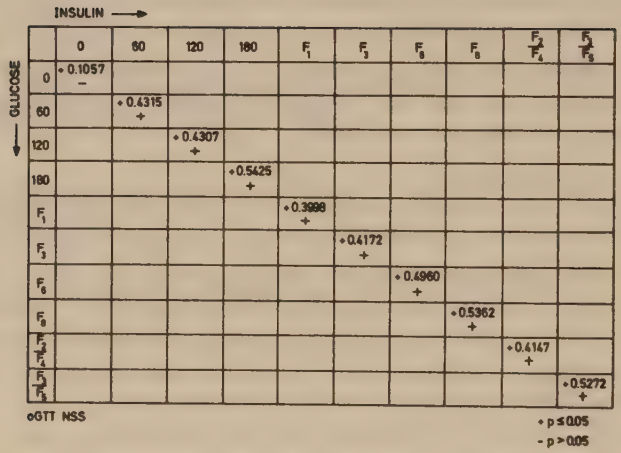
Ähnliche Verhältnisse spiegelten sich bei den Korrelationen zwischen den relativen Konzentrationen von Insulin und C-Peptid, also bei den Quotienten I/G und C/G, wieder (Tab. 35). Die engsten Beziehungen wurden zu den Zeitpunkten 120 Min. und 180 Min. und bei den Flächen F_1 und F_3 gefunden, schwache Korrelationen zwischen den Nüchternwerten, keine zwischen den Werten zum Testzeitpunkt 60 Min..

3.2.2.2. Randkollektive

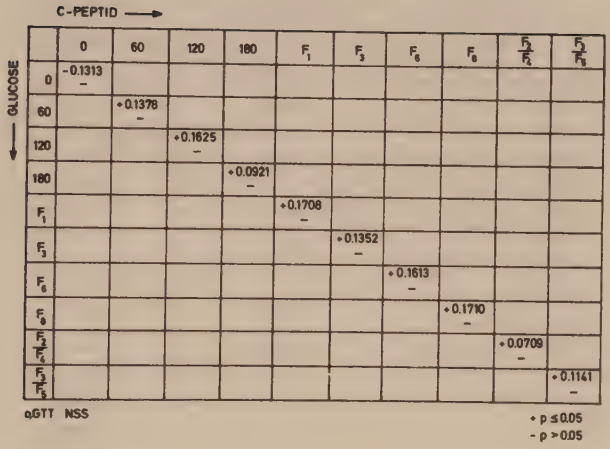
Die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Glucose-Toleranz und Insulinsekretion wurde weiterhin in Randkollektiven unter zusätzlicher Verwendung der C-Peptid-Analytik fortgeführt. Auch außerhalb der Schwangerschaft wurden die beiden Randkollektive "Min.-Kollektiv und "Max.-Kollektiv" (für $<\bar{x}-s$ bzw. $>\bar{x}+s$) als Prüfgrößen gebildet.

3.2.2.2.1. Parameter Glucose

Patientinnen mit besonders niedrigen Glucose-Nüchternwerten (Min.-Kollektiv) unterschieden sich signifikant von solchen mit relativ hohen Nüchternwerten (Max.-Kollektiv) hinsichtlich der Glucose-Gesamtfläche F_1 (Min.-Koll. 301.2, Max.-Koll. 384.7),



Tab. 31: Rang-Korrelationen (nach Spearman) zwischen Glucose und Insulin beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft.



Tab. 32: Rang-Korrelationen (nach Spearman) zwischen Glucose und C-Peptid beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

	KORREL. KOEFF. GLUCOSE→INSULIN NSS	KORREL. KOEFF. C-PEPTID→GLUCOSE NSS	SIGNIFIKANTER UNTERSCHIED
0	+ 0.1347	- 0.2157	+
60	+ 0.4181	+ 0.1764	+
120	+ 0.4891	+ 0.2701	+
180	+ 0.6942	+ 0.1959	+
F_1	+ 0.4719	+ 0.2478	–
F_6	+ 0.4823	+ 0.1981	–

oGTT NSS

+ $p \leq 0.05$
- $p > 0.05$

Tab. 33: Vergleich der geschätzten parametrischen Korrelationskoeffizienten zwischen Glucose und Insulin einerseits und Glucose und C-Peptid andererseits beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

C-PEPTID →

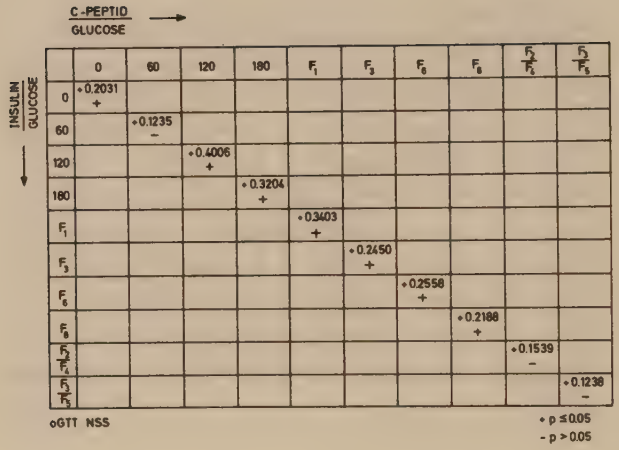
INSULIN ↓

	0	60	120	180	F_1	F_3	F_6	F_8	$\frac{F_2}{F_4}$	$\frac{F_3}{F_5}$
0	+0.1842 +									
60		+0.1822 −								
120			+0.4617 +							
180				+0.4586 +						
F_1					+0.3918 +					
F_3						+0.3021 +				
F_6							+0.2699 +			
F_8								+0.2668 +		
$\frac{F_2}{F_4}$									+0.1819 −	
$\frac{F_3}{F_5}$										+0.2938 +

oGTT NSS

+ $p \leq 0.05$
− $p > 0.05$

Tab. 34: Rang-Korrelationen (nach Spearman) zwischen Insulin und C-Peptid beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft.



Tab. 35: Rang-Korrelationen (nach Spearman) zwischen Insulin/Glucose und C-Peptid/Glucose beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

des C/G-Nüchternwertes (Min.-Koll. 0.07, Max.-Koll. 0.02) und der C/G-Gesamtfläche F_1 (Min.-Koll. 0.15, Max.-Koll. 0.08)(Tab. 36). Im Gegensatz zur Schwangerschaft fanden sich keine Unterschiede bezüglich des Insulin-Nüchternwertes und des I/G-Nüchternwertes.

Das Verhalten der Randkollektive der Fläche F_1 ist in Tab. 37 dargestellt. Frauen mit überdurchschnittlich niedriger Glucose-Gesamtkonzentration (Min.-Kollektiv) unterschieden sich von denen mit besonders großer Glucose-Gesamtfläche F_1 (Max.-Kollektiv) hinsichtlich des Glucose-Nüchternwertes (Min.-Koll. 69.6, Max.-Koll. 83.5), der Glucose excess-Fläche F_6 (Min.-Koll. 61.8, Max.-Koll. 227.2), der Insulin-Gesamtfläche F_1 (Min.-Koll. 137.9, Max.-Koll. 254.2), der Insulin-excess-Fläche F_6 (Min-Koll. 116.5, Max.-Koll. 234.1), der C-Peptid-Gesamtfläche F_1 (Min.-Koll. 13.0, Max.-Koll. 21.6) und der C/G-excess-Fläche F_6 (Min.-Koll. 0.06, Max.-Koll. -0.01). Im Vergleich zur Schwangerschaft fällt hierbei der Unterschied bezüglich der Insulin-Flächen besonders auf.

Tab. 38 zeigt das Verhalten der Randkollektive der Glucose-excess-Fläche F_6. Frauen mit besonders guter Glucose-Toleranz (Min.-Kollektiv) unterschieden sich von Patientinnen mit schlechter Toleranz (Max.-Kollektiv) hinsichtlich des Glucose-Nüchternwertes (Min.-Koll. 83.6, Max.-Koll. 73.1), der Glucose-Gesamtfläche F_1 (Min-Koll. 288.8, Max.-Koll. 468.7), der Insulin Gesamtfläche F_1 (Min.-Koll. 123.6, Max.-Koll. 250.7), der Insulin-excess-Fläche F_6 (Min.-Koll. 94.1, Max.-Koll. 233.0), der C-Peptid-Gesamtfläche F_1 (Min.-Koll. 15.3, Max.-Koll. 20.7), des C/I-Nüchternwertes (Min.-Koll. 0.52, Max.-Koll. 0.88) und der C/I-Gesamtfläche F_1 (Min.-Koll. 0.68, Max.-Koll. 0.88). Während der Schwangerschaft wiesen diese beiden Randkollektive bezüglich der Glucose- und Insulinvariablen die gleiche Tendenz auf, doch im U-Test waren keine signifikanten Unterschiede aufgetreten.

GLUCOSE 0		MIN. KOLL.	MAX. KOLL.	SIGNIFIKANZ IM U-TEST
GLUCOSE	F_1	301.2	384.7	+
	F_6	122.6	95.8	-
INSULIN	0	5.9	5.2	-
	F_1	158.9	148.3	-
	F_6	141.3	132.6	-
INSULIN / GLUCOSE	0	0.09	0.05	-
	F_1	1.44	1.06	-
	F_6	1.16	0.90	-
C-PEPTID	0	3.7	2.4	-
	F_1	13.9	10.6	-
	F_6	3.4	4.4	-
C-PEPTID / GLUCOSE	0	0.07	0.02	+
	F_1	0.15	0.08	+
	F_6	-0.05	0.02	-
C-PEPTID / INSULIN	0	1.23	0.64	-
	F_1	1.03	0.48	-
	F_6	-3.00	-1.00	-

oGTT NSS-Randkollektive
Diskriminator: Glucose 0'

+ $p \leq 0.05$
- $p > 0.05$

Tab. 36: Verhalten der Randkollektive (Min.-Kollektiv: $< \bar{x} - s$, Max.-Kollektiv: $> \bar{x} + s$) der Variablen Glucose 0' beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

GLUCOSE F_1		MIN. KOLL.	MAX. KOLL.	SIGNIFIKANZ IM U-TEST
GLUCOSE	0	69.6	83.5	+
	F_6	61.8	227.2	+
INSULIN	0	7.1	6.7	-
	F_1	137.9	254.2	+
	F_6	116.5	234.1	+
INSULIN / GLUCOSE	0	0.10	0.08	-
	F_1	1.44	1.45	-
	F_6	1.15	1.23	-
C-PEPTID	0	2.5	4.5	-
	F_1	13.0	21.6	+
	F_6	7.1	9.4	-
C-PEPTID / GLUCOSE	0	0.04	0.05	-
	F_1	0.14	0.14	-
	F_6	0.06	-0.01	+
C-PEPTID / INSULIN	0	0.68	0.72	-
	F_1	0.80	0.58	-
	F_6	-1.37	-1.29	-

oGTT NSS-Randkollektive $+p \leq 0.05$
Diskriminator: Glucose F_1 $-p > 0.05$

Tab. 37: Verhalten der Randkollektive (Min.-Kollektiv: $< \bar{x} - s$, Max.-Kollektiv: $> \bar{x} + s$) der Variablen Glucose F_1 beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

GLUCOSE F_6		MIN. KOLL.	MAX. KOLL.	SIGNIFIKANZ IM U-TEST
GLUCOSE	0	83.6	73.1	+
	F_1	288.8	468.7	+
INSULIN	0	9.9	5.9	-
	F_1	123.6	250.7	+
	F_6	94.1	233.0	+
INSULIN / GLUCOSE	0	0.12	0.08	-
	F_1	1.25	1.45	-
	F_6	0.90	1.22	-
C-PEPTID	0	2.4	4.5	-
	F_1	15.3	20.7	+
	F_6	6.9	7.2	-
C-PEPTID / GLUCOSE	0	0.03	0.07	-
	F_1	0.16	0.14	-
	F_6	0.06	-0.07	-
C-PEPTID / INSULIN	0	0.52	1.26	+
	F_1	0.68	0.88	+
	F_6	-1.12	-2.90	-

oGTT NSS-Randkollektive
Diskriminator: Glucose F_6

+ $p \leq 0.05$
- $p > 0.05$

Tab. 38: Verhalten der Randkollektive (Min.-Kollektiv: $< \bar{x} - s$, Max.-Kollektiv: $> \bar{x} + s$) der Variablen Glucose F_6 beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

3.2.2.2.2. Parameter Insulin

Beim Insulin-Nüchternwert ließen sich wegen der zu ungünstigen Verteilung keine ausreichend großen Randkollektive bilden.

Patientinnen mit besonders hohen Insulin-Gesamtkonzentrationen (Max.-Kollektiv F_1) unterschieden sich von denen mit relativ niedrigen Konzentrationen (Min.-Kollektiv F_1) bei nahezu jeder untersuchten Variablen (Tab. 39). Nur hinsichtlich des Glucose-Nüchternwertes, der C-Peptid-excess-Fläche F_6 und der C/G-excess-Fläche F_6 traten keine signifikanten Unterschiede auf. Im Vergleich zu den Ergebnissen innerhalb der Schwangerschaft, in der statt der Gesamtfläche F_1 nur die 120 Min.-Fläche als Prüfgröße genommen werden konnte, fallen die Unterschiede der beiden Randkollektive hinsichtlich des Insulin-Nüchternwertes (Min.-Koll. 1.4, Max.-Koll. 8.8) und des I/G-Nüchternwertes (Min.-Koll.0.02, Max.-Koll. 0.11) besonders auf.

Aus Tab. 40 geht das Verhalten der Randkollektive der Insulin excess-Fläche F_6 hervor. Dabei unterschieden sich Patientinnen mit besonders niedrigen Insulin-Konzentrationen nach der Zuckerbelastung (Min.-Kollektiv) bei fast allen untersuchten Variablen signifikant von Frauen mit überdurchschnittlich hohen Anstiegen der Insulin-Sekretion (Max.-Kollektiv). Keine deutlichen Unterschiede traten bezüglich des Glucose-Nüchternwertes, der C-Peptid-excess-Fläche F_6 und der C/I-excess-Fläche F_6 auf. Wie schon die Ergebnisse in den Randkollektiven der Insulin-Gesamtfläche F_1 zeigen, unterschieden sich die beiden Untergruppen im Gegensatz zur Schwangerschaft hinsichtlich des Insulin-Nüchternwertes (Min.-Koll. 1.7, Max.-Koll. 8.2) und des I/G-Nüchternwertes (Min.-Koll. 0.02, Max.-Koll. 0.11).

INSULIN	F_1	MIN. KOLL.	MAX. KOLL.	SIGNIFIKANZ IM U-TEST
GLUCOSE	0	81.1	80.4	-
	F_1	321.1	415.2	+
	F_6	77.9	174.0	+
INSULIN	0	1.4	8.8	+
	F_6	49.1	307.7	+
INSULIN / GLUCOSE	0	0.02	0.11	+
	F_1	0.48	2.34	+
	F_6	0.42	2.00	+
C-PEPTID	0	2.4	4.1	+
	F_1	10.3	22.5	+
	F_6	3.4	10.6	-
C-PEPTID / GLUCOSE	0	0.03	0.05	+
	F_1	0.10	0.18	+
	F_6	0.01	0.02	-
C-PEPTID / INSULIN	0	2.22	0.72	+
	F_1	1.66	0.62	+
	F_6	-4.68	-1.64	+

oGTT NSS-Randkollektive
Diskriminator: Insulin F_1

+ $p \leq 0.05$
- $p > 0.05$

Tab. 39: Verhalten der Randkollektive (Min.-Kollektiv: $< \bar{x} - s$, Max.-Kollektiv: $> \bar{x} + s$) der Variablen Insulin F_1 beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

INSULIN F_6		MIN. KOLL	MAX. KOLL.	SIGNIFIKANZ IM U-TEST
GLUCOSE	0	80.6	79.9	-
	F_1	321.2	412.4	+
	F_6	79.3	172.9	+
INSULIN	0	1.7	8.2	+
	F_1	55.3	326.5	+
INSULIN / GLUCOSE	0	0.02	0.11	+
	F_1	0.49	2.30	+
	F_6	0.43	1.98	+
C-PEPTID	0	2.3	4.8	+
	F_1	11.7	26.8	+
	F_6	5.3	12.2	-
C-PEPTID / GLUCOSE	0	0.03	0.06	+
	F_1	0.11	0.22	+
	F_6	0.03	0.02	-
C-PEPTID / INSULIN	0	2.08	0.88	+
	F_1	1.59	0.75	+
	F_6	-4.23	-2.07	-

oGTT NSS - Randkollektive
Diskriminator: Insulin F_6

+ $p \leq 0.05$
- $p > 0.05$

Tab. 40: Verhalten der Randkollektive (Min.-Kollektiv: $< \bar{x} - s$, Max.-Kollektiv: $> \bar{x} + s$) der Variablen Insulin F_6 beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

3.2.2.2.3. Parameter Insulin/Glucose

Beim I/G-Quotienten war der Nüchternwert zu ungünstig verteilt, so daß keine ausreichend großen Randkollektive gebildet werden konnten.

Tab. 41 gibt das Verhalten der Randkollektive der I/G-Gesamtfläche F_1 wieder. Patienten mit besonders niedrigen relativen Insulinkonzentrationen (Min.-Kollektiv) unterschieden sich deutlich von Patienten mit besonders hohen Insulinwerten (Max.-Kollektiv) hinsichtlich der Glucose-excess-Fläche F_6 (Min.-Koll. 87.6, Max.-Koll. 120.2), des Insulin-Nüchternwertes (Min.-Koll. 1.4, Max.-Koll. 9.1), der Insulin-Gesamtfläche F_1 (Min.-Koll. 58.4, Max.-Koll. 321.1), der Insulin-excess-Fläche F_6 (Min.-Koll. 54.3, Max.-Koll. 293.9), des I/G-Nüchternwertes (Min.-Koll. 0.02, Max.-Koll. 0.12), der I/G-excess-Fläche F_6 (Min.-Koll. 0.45, Max.-Koll. 2.16), des C-Peptid-Nüchternwertes (Min.-Koll. 2.4, Max.-Koll. 4.8), der C-Peptid-Gesamtfläche F_1 (Min.-Koll. 11.0, Max.-Koll. 28.9), des C/G-Nüchternwertes (Min.-Koll. 0.03, Max.-Koll. 0.06), der C/G-Gesamtfläche F_1 (Min.-Koll. 0.1, Max.-Koll. 0.25), des C/I-Nüchternwertes (Min.-Koll. 2.19, Max.-Koll. 0.9) und der C/I-Gesamtfläche F_1 (Min.-Koll. 1.62, Max.-Koll. 0.8). Im Vergleich zur Schwangerschaft fielen - wie bei den Randkollektiven der Insulin-Gesamtfläche F_1 - die Unterschiede hinsichtlich der Nüchternwerte von Insulin und I/G auf.

Über das Verhalten der Randkollektive der I/G-excess-Fläche F_6, die die Relation der excess-Flächen von Insulin und Glucose beinhaltet, gibt Tab. 42 Auskunft. Daraus geht hervor, daß sich Frauen mit besonders schwacher Reaktion der ß-Zelle auf den Glucose-Stimulus (Min.-Kollektiv) signifikant von denen mit besonders ausgeprägter Insulinantwort (Max.-Kollektiv) hinsichtlich der Glucose-excess-Fläche F_6 (Min.-Koll. 81.7, Max.-Koll. 116.9), des Insulin-Nüchternwertes (Min.-Koll. 2.1, Max.-Koll. 7.7), der Insulin-Gesamtfläche F_1 (Min.-Koll. 58.3, Max.-Koll. 308.0), der

INSULIN / GLUCOSE	F_1	MIN. KOLL.	MAX. KOLL.	SIGNIFIKANZ IM U-TEST
GLUCOSE	0	81.4	80.1	-
	F_1	331.6	360.4	-
	F_6	87.4	120.2	+
INSULIN	0	1.4	9.1	+
	F_1	58.4	321.1	+
	F_6	54.3	293.9	+
INSULIN / GLUCOSE	0	0.02	0.12	+
	F_6	0.45	2.16	+
C-PEPTID / GLUCOSE	0	2.4	4.8	+
	F_1	11.0	28.9	+
	F_6	4.3	12.6	-
C-PEPTID / GLUCOSE	0	0.03	0.06	+
	F_1	0.10	0.25	+
	F_6	0.01	0.04	-
C-PEPTID / INSULIN	0	2.19	0.90	+
	F_1	1.62	0.80	+
	F_6	-4.65	-2.54	-

oGTT NSS - Randkollektive
Diskriminator: Insulin / Glucose F_1

+ $p \leq 0.05$
- $p > 0.05$

Tab. 41: Verhalten der Randkollektive (Min.-Kollektiv: $\leq \bar{x} - s$, Max.-Kollektiv: $\geq \bar{x} + s$) der Variablen I/G F_1 beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

INSULIN / GLUCOSE	F_6	MIN KOLL	MAX KOLL	SIGNIFIKANZ IM U-TEST
GLUCOSE	0	80.4	80.1	-
	F_1	322.9	357.2	-
	F_6	81.7	116.9	+
INSULIN	0	2.1	7.7	+
	F_1	58.3	308.0	+
	F_6	52.1	284.8	+
INSULIN / GLUCOSE	0	0.03	0.10	+
	F_1	0.51	2.42	+
C-PEPTID	0	2.3	4.3	-
	F_1	12.1	25.4	+
	F_6	5.5	11.6	-
C-PEPTID / GLUCOSE	0	0.03	0.05	-
	F_1	0.11	0.22	+
	F_6	0.03	0.04	-
C-PEPTID / INSULIN	0	1.98	0.89	-
	F_1	1.51	0.74	+
	F_6	-3.95	-2.35	-

oGTT NSS-Randkollektive
Diskriminator: Insulin / Glucose F_6

+ $p \leq 0.05$
- $p > 0.05$

Tab. 42: Verhalten der Randkollektive (Min.-Kollektiv: $< \bar{x} - s$, Max.-Kollektiv: $> \bar{x} + s$) der Variablen I/G F_6 beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

Insulin-excess-Fläche F_6 (Min.-Koll. 52.1, Max.-Koll. 284.8), des I/G-Nüchternwertes (Min.-Koll. 0.03, Max.-Koll. 0.1), der I/G-Gesamtfläche F_1 (Min.-Koll. 0.51, Max.-Koll. 2.42), der C-Peptid-Gesamtfläche F_1 (Min.-Koll. 12.1, Max.-Koll. 25.4), der C/G-Gesamtfläche F_1 (Min.-Koll. 0.11, Max.-Koll. 0.22) und der C/I-Gesamtfläche F_1 (Min.-Koll. 1.51, Max.-Koll.0.74) unterschieden. Die Unterschiede bezüglich der Nüchternwerte von Insulin und I/G fehlten innerhalb der Schwangerschaft.

3.2.2.2.4. Parameter C-Peptid

Frauen mit besonders niedrigen C-Peptid-Nüchternwerten (Min.-Kollektiv) unterschieden sich von Frauen mit relativ hohen Nüchternkonzentrationen des C-Peptid (Max.-Kollektiv) nicht bezüglich der Variablen von Glucose und Insulin. Lediglich bei der I/G-Fläche F_6 waren signifikante Unterschiede zwischen Min.-Kollektiv (0.47) und Max.-Kollektiv (1.24) festzustellen (Tab. 43).

Aus Tab. 44 geht das Verhalten der beiden Randkollektive der C-Peptid-Gesamtfläche F_1 hervor. Frauen mit relativ niedrigen C-Peptid-Konzentrationen (Min.-Kollektiv) unterschieden sich von Frauen mit besonders hohen C-Peptid-Spiegeln (Max.-Kollektiv) nicht signifikant bezüglich der Glucose-Toleranz, wohl aber hinsichtlich der Insulin-Sekretion, nämlich des Insulin-Nüchternwertes (Min.-Koll. 1.8, Max.-Koll. 6.1), der Insulin-Gesamtfläche F_1 (Min.-Koll. 56.8, Max.-Koll. 236.8), der Insulin-excess-Fläche F_6 (Min.-Koll. 51.5, Max.-Koll. 218.4), des I/G-Nüchternwertes (Min.-Koll. 0.02, Max.-Koll. 0.08), der I/G-Gesamtfläche F_1 (Min.-Koll. 0.51, Max.-Koll. 1.49) und der I/G-excess-Fläche F_6 (Min.-Koll. 0.45, Max.-Koll. 1.25). Von den Insulin-Randkollektiven unterschieden sich die C-Peptid-Randkollektive vor allem durch das Fehlen signifikanter Unterschiede hinsichtlich der Glucose-Flächen F_1 und F_6. Die Randkollektive der C-Peptid-excess-Fläche F_6 (Tab. 45) wiesen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Parameter Glucose, Insulin und I/G

C-PEPTID 0		MIN. KOLL.	MAX. KOLL.	SIGNIFIKANZ IM U-TEST
GLUCOSE	0	66.5	76.7	-
	F_1	273.3	358.7	-
	F_6	73.8	128.7	-
INSULIN	0	3.5	5.3	-
	F_1	62.3	191.5	-
	F_6	51.8	175.5	-
INSULIN / GLUCOSE	0	0.05	0.07	-
	F_1	0.62	1.44	-
	F_6	0.47	1.24	+
C-PEPTID	F_1	16.3	26.2	-
	F_6	15.8	0.3	-
C-PEPTID / GLUCOSE	0	0.003	0.12	+
	F_1	0.15	0.24	-
	F_6	0.14	-0.14	+
C-PEPTID / INSULIN	0	0.11	3.23	+
	F_1	0.67	2.03	-
	F_6	0.35	-7.71	+

oGTT NSS-Randkollektive
Diskriminator: C-Peptid 0'

+ $p \leq 0.05$
- $p > 0.05$

Tab. 43: Verhalten der Randkollektive (Min.-Kollektiv: $< \bar{x} - s$, Max.-Kollektiv: $> \bar{x} + s$) der Variablen C-Peptid 0' beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

C-PEPTID	F_1	MIN. KOLL.	MAX. KOLL.	SIGNIFIKANZ IM U-TEST
GLUCOSE	0	84.3	75.1	-
	F_1	322.6	437.3	-
	F_6	69.8	211.9	-
INSULIN	0	1.8	6.1	+
	F_1	56.8	236.8	+
	F_6	51.5	218.4	+
INSULIN / GLUCOSE	0	0.02	0.08	+
	F_1	0.51	1.49	+
	F_6	0.45	1.25	+
C-PEPTID	0	0.6	6.7	-
	F_6	3.3	23.3	+
C-PEPTID / GLUCOSE	0	0.01	0.09	-
	F_1	0.05	0.33	+
	F_6	0.03	0.07	-
C-PEPTID / INSULIN	0	0.54	1.74	-
	F_1	0.55	1.44	-
	F_6	-1.08	-3.78	-

oGTT NSS-Randkollektive
Diskriminator: C-Peptid F_1

$+ p \leq 0.05$
$- p > 0.05$

Tab. 44: Verhalten der Randkollektive (Min.-Kollektiv: $< \bar{x} - s$, Max.-Kollektiv: $> \bar{x} + s$) der Variablen C-Peptid F_1 beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

C-PEPTID	F_6	MIN. KOLL.	MAX. KOLL.	SIGNIFIKANZ IM U-TEST
GLUCOSE	0	74.4	76.7	-
	F_1	359.9	389.4	-
	F_6	136.6	159.4	-
INSULIN	0	4.3	5.8	-
	F_1	163.0	239.0	-
	F_6	150.1	221.5	-
INSULIN / GLUCOSE	0	0.06	0.08	-
	F_1	1.20	1.70	-
	F_6	1.04	1.47	-
C-PEPTID	0	6.6	4.1	+
	F_1	16.1	34.8	+
C-PEPTID / GLUCOSE	0	0.10	0.05	+
	F_1	0.15	0.28	+
	F_6	-0.14	0.12	+
C-PEPTID / INSULIN	0	3.23	1.32	+
	F_1	1.96	1.14	-
	F_6	-7.72	-2.83	+

oGTT NSS-Randkollektive
Diskriminator: C-Peptid F_6

+ $p \leq 0.05$
- $p > 0.05$

Tab. 45: Verhalten der Randkollektive (Min.-Kollektiv: $< \bar{x} - s$, Max.-Kollektiv: $> \bar{x} + s$) der Variablen C-Peptid F_6 beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

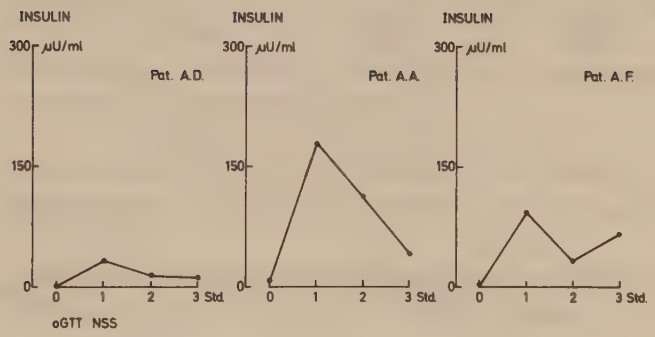


Abb. 42: Insulin-Profile bei normaler Glucose-Toleranz
(oGTT außerhalb der Schwangerschaft).

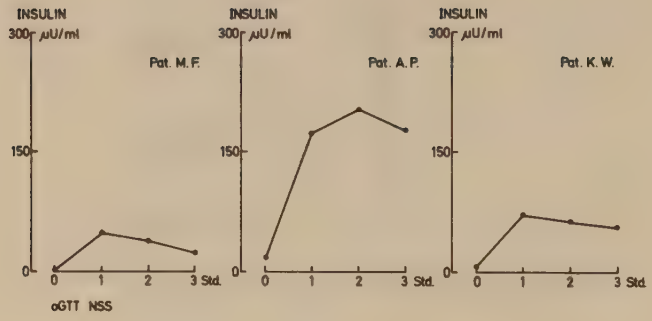


Abb. 43: Insulin-Profile bei eingeschränkter Glucose-Toleranz (oGTT außerhalb der Schwangerschaft).

auf und zeigten damit ein deutlich anderes Verhalten als die entsprechenden Randkollektive des Insulins (vgl. Tab. 40).

3.2.2.2.5. Zusammenfassung der Ergebnisse in den Randkollektiven

1) Patienten mit hohen Glucose-Nüchternwerten hatten keine erhöhten oder erniedrigten Insulinspiegel, dafür erniedrigte C-Peptid-Nüchternkonzentrationen (ohne Signifikanz im U-Test).

2) Patienten mit schlechter Glucose-Toleranz hatten erhöhte Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen.

3) Patienten mit hohen Insulin-Konzentrationen hatten eine schlechtere Glucose-Toleranz und erhöhte C-Peptid-Spiegel.

4) Patienten mit hohen C-Peptid-Spiegeln hatten signifikant erhöhte absolute und relative Insulinsekretionen.

3.2.2.3. Einzelfallbetrachtungen

Auch beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft ließ sich für eine vorgegebene Glucose-Toleranz kein spezifisches Muster einer entsprechenden Insulinsekretion aufzeigen. Die Abb. 42 und 43 verdeutlichen die recht unterschiedlichen Insulin-Profile bei normaler bzw. eingeschränkter Glucose-Toleranz. Neben den dargestellten Sekretionsprofilen kamen alle Zwischenformen vor.

3.2.3. Beziehungen der mütterlichen Kenngrößen zu Glucose-Toleranz, Insulin- und C-Peptid-Sekretion

3.2.3.1. Korrelationen

Aus Tab. 46 und 47 geht hervor, daß außerhalb der Schwangerschaft keine signifikanten Korrelationen zwischen dem Alter und den Stoffwechselparametern gefunden werden konnten. Während der

PARAMETER		ALTER DER MUTTER - NSS	
		KORRELATIONS-KOEFFIZIENT	SIGNIFIKANZ
GLUCOSE	0	+ 0.0010	-
	60	+ 0.0921	-
	120	+ 0.1193	-
	180	+ 0.1514	-
	F_1	+ 0.1044	-
	F_3	+ 0.0841	-
	F_6	+ 0.1472	-
	F_8	+ 0.1277	-
	F_2 / F_4	- 0.0880	-
	F_3 / F_5	- 0.0324	-
INSULIN	0	- 0.0480	-
	60	- 0.0305	-
	120	- 0.1002	-
	180	- 0.0052	-
	F_1	- 0.0759	-
	F_3	- 0.0659	-
	F_6	- 0.0481	-
	F_8	- 0.0411	-
	F_2 / F_4	+ 0.0515	-
	F_3 / F_5	+ 0.0017	-
INSULIN / GLUCOSE	0	- 0.0523	-
	60	- 0.0625	-
	120	- 0.1447	-
	180	- 0.0302	-
	F_1	- 0.1073	-
	F_3	- 0.1053	-
	F_6	- 0.0920	-
	F_8	- 0.0742	-
	F_2 / F_4	+ 0.0383	-
	F_3 / F_5	+ 0.0074	-

oGTT NSS

+ $p \leq 0.05$
- $p > 0.05$

Tab. 46: Rang-Korrelationen (nach Spearman) zwischen dem Alter der Mutter und den Variablen der Parameter Glucose, Insulin und I/G beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

PARAMETER		ALTER DER MUTTER - NSS	
		KORRELATIONS-KOEFFIZIENT	SIGNIFIKANZ
C-PEPTID	0	+ 0.0375	-
	60	+ 0.0219	-
	120	+ 0.0109	-
	180	- 0.0104	-
	F_1	- 0.0278	-
	F_3	+ 0.0221	-
	F_6	+ 0.0039	-
	F_8	+ 0.0122	-
	F_2 / F_4	- 0.0306	-
	F_3 / F_5	+ 0.0124	-
C-PEPTID / GLUCOSE	0	+ 0.0139	-
	60	- 0.0272	-
	120	- 0.0125	-
	180	- 0.0528	-
	F_1	- 0.0869	-
	F_3	- 0.0269	-
	F_6	- 0.0335	-
	F_8	- 0.0291	-
	F_2 / F_4	- 0.0151	-
	F_3 / F_5	+ 0.0600	-
C-PEPTID / INSULIN	0	+ 0.1235	-
	60	+ 0.0426	-
	120	+ 0.1078	-
	180	+ 0.0235	-
	F_1	+ 0.0495	-
	F_3	+ 0.0770	-
	F_6	- 0.0948	-
	F_8	- 0.0809	-
	F_2 / F_4	+ 0.0737	-
	F_3 / F_5	+ 0.0609	-

oGTT NSS

+ $p \leq 0.05$
- $p > 0.05$

Tab. 47: Rang-Korrelationen (nach Spearman) zwischen dem Alter der Mutter und den Variablen der Parameter C-Peptid, C-Peptid/Glucose und C-Peptid/Insulin beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

PARAMETER		„PROZENGEWICHT" d. MUTTER-NSS	
		KORRELATIONS-KOEFFIZIENT	SIGNIFIKANZ
GLUCOSE	0	+ 0.1875	+
	60	+ 0.3110	+
	120	+ 0.2292	+
	180	+ 0.1200	-
	F_1	+ 0.2990	+
	F_3	+ 0.3202	+
	F_6	+ 0.1942	+
	F_8	+ 0.2322	+
	F_2 / F_4	+ 0.0032	-
	F_3 / F_5	+ 0.1080	-
INSULIN	0	+ 0.1896	+
	60	+ 0.2199	+
	120	+ 0.2407	+
	180	+ 0.0929	-
	F_1	+ 0.2615	+
	F_3	+ 0.2505	+
	F_6	+ 0.2476	+
	F_8	+ 0.2366	+
	F_2 / F_4	- 0.0114	-
	F_3 / F_5	+ 0.0099	-
INSULIN / GLUCOSE	0	+ 0.1560	-
	60	+ 0.1186	-
	120	+ 0.1797	+
	180	+ 0.1093	-
	F_1	+ 0.1636	-
	F_3	+ 0.1533	-
	F_6	+ 0.1403	-
	F_8	+ 0.1219	-
	F_2 / F_4	- 0.0865	-
	F_3 / F_5	- 0.0694	-

oGTT NSS

+ $p \leq 0.05$
- $p > 0.05$

Tab. 48: Rang-Korrelationen (nach Spearman) zwischen dem "Prozentgewicht" und den Variablen der Parameter Glucose, Insulin und I/G beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

PARAMETER		„PROZENTGEWICHT" d. MUTTER - NSS	
		KORRELATIONS - KOEFFIZIENT	SIGNIFIKANZ
C-PEPTID	0	+ 0.0851	-
	60	+ 0.0313	-
	120	+ 0.1568	-
	180	+ 0.0912	-
	F_1	+ 0.1314	-
	F_3	+ 0.0533	-
	F_6	+ 0.0041	-
	F_8	- 0.0337	-
	F_2 / F_4	- 0.0105	-
	F_3 / F_5	- 0.0035	-
C-PEPTID / GLUCOSE	0	+ 0.0753	-
	60	- 0.0928	-
	120	+ 0.0972	-
	180	+ 0.0767	-
	F_1	+ 0.0718	-
	F_3	- 0.0163	-
	F_6	- 0.1027	-
	F_8	- 0.1530	-
	F_2 / F_4	- 0.0243	-
	F_3 / F_5	- 0.0736	-
C-PEPTID / INSULIN	0	- 0.0458	-
	60	- 0.2115	+
	120	- 0.0920	-
	180	- 0.0937	-
	F_1	- 0.0970	-
	F_3	- 0.1235	-
	F_6	+ 0.0491	-
	F_8	+ 0.0405	-
	F_2 / F_4	- 0.0257	-
	F_3 / F_5	- 0.0261	-

oGTT NSS

+ $p \leq 0.05$
- $p > 0.05$

Tab. 49: Rang-Korrelationen (nach Spearman) zwischen dem "Prozentgewicht" und den Variablen der Parameter C-Peptid, C-Peptid/Glucose und C-Peptid/Insulin beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

Schwangerschaft konnten immerhin einige Beziehungen nachgewiesen werden (vgl. Tab. 17).

Tab. 48 und 49 veranschaulichen die Beziehungen zwischen dem relativen Über- bzw. Untergewicht ("Prozentgewicht")und den Stoffwechselparametern. Dabei wurden signifikante positive Korrelationen zu den Testzeitpunkten 0, 60 und 120 Min. und bei den Flächen F_1, F_3, F_6 und F_8 von Glucose und Insulin gefunden. Keine Signifikanzen traten zum Testzeitpunkt 180 Min. und bei den Flächenverhältnissen auf. Bei den Variablen der Parameter I/G, C-Peptid, C/G und C/I konnten ebenfalls keine engeren Beziehungen aufgezeigt werden.

3.2.3.2. Randkollektive

In Tab. 50 und den Abb. 44 und 45 ist das Verhalten von besonders jungen Frauen (Min.-Kollektiv: <22 J.) und von älteren Frauen (Max.-Kollektiv: >35 J.) bezüglich ihrer Stoffwechselparameter wiedergegeben. Aus dem unteren Teil der Abb. 44 wird deutlich, daß jüngere Frauen während des Tests durchschnittlich mehr Insulin auf den Glucosereiz ausschütteten als ältere Frauen. Auch die absoluten Insulinkonzentrationen lagen beim Min.-Kollektiv höher als beim Max.-Kollektiv und der Gesamtheit der untersuchten Patientinnen, wenn auch im U-Test keine signifikanten Unterschiede der beiden Randkollektive zu finden waren (Tab. 50). Unterschiede hinsichtlich der Glucose-Toleranz und des C-Peptid-Profils konnten nicht aufgedeckt werden. Die Ergebnisse außerhalb der Schwangerschaft entsprachen in ihrer Tendenz durchaus denen innerhalb der Schwangerschaft.

Wie aus Tab. 51 und den Abb. 46 und 47 hervorgeht, unterschieden sich Patientinnen mit besonders geringem Körpergewicht (Min.-Kollektiv: $<100\%$) von den überdurchschnittlich schweren Patienten (Max.-Kollektiv: $>120\%$) signifikant hinsichtlich der Glucose-Toleranz und der Insulinsekretion, nicht dagegen hinsichtlich der

PARAMETER		GES.KOLLEKTIV n=130 $\bar{x}$=31.6	MIN. KOLLEKTIV n = 5	MAX. KOLLEKTIV n = 30	SIGNIFIKANZ IM U-TEST
GLUCOSE	0	78.5	80.8	80.2	-
	F_1	348.8	335.3	357.2	-
	F_6	113.4	92.9	116.5	-
INSULIN	0	5.2	8.0	5.3	-
	F_1	169.0	227.0	161.1	-
	F_3	114.3	160.8	108.5	-
	F_6	153.3	203.0	145.3	-
	F_8	103.8	144.8	98.0	-
INSULIN/GLUCOSE	0	0.07	0.10	0.07	-
	F_1	1.34	1.97	1.23	-
	F_3	0.86	1.32	0.79	-
	F_6	1.14	1.67	1.03	-
	F_8	0.73	1.12	0.65	-
C-PEPTID	0	2.94	2.0	2.5	-
	F_1	16.5	14.0	14.7	-
	F_6	7.9	7.9	8.0	-
C-PEPTID/GLUCOSE	0	0.04	0.03	0.03	-
	F_1	0.15	0.13	0.12	-
	F_6	0.03	0.05	0.04	-
C-PEPTID/INSULIN	0	1.10	0.33	0.93	-
	F_1	0.88	0.33	0.63	-
	F_6	-2.35	-0.66	-1.29	-

oGTT NSS-Randkollektive
Diskriminator: Alter d. Mutter

+ $p \leq 0.05$
- $p > 0.05$

Tab. 50: Verhalten der Variablen der Parameter Glucose, Insulin, I/G, C-Peptid, C/G und C/I in den Randkollektiven der Kovariablen "Alter der Mutter" (Min.-Kollektiv: <22 J., Max.-Kollektiv: >35 J.) im Vergleich zum Gesamtkollektiv beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

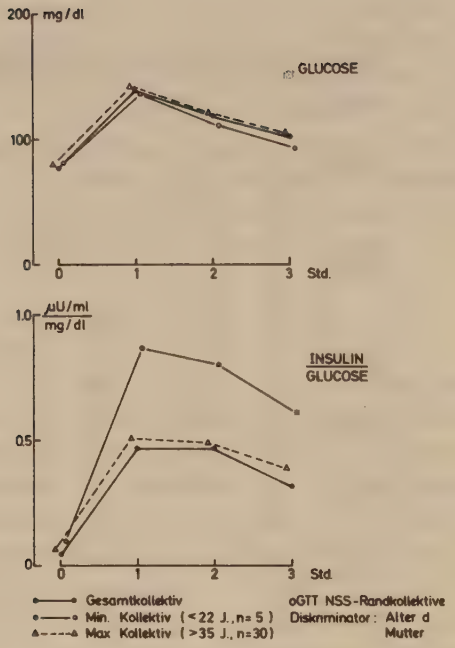


Abb. 44: Verhalten der Variablen der Parameter Glucose und Insulin/Glucose in den Randkollektiven "Alter der Mutter" beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

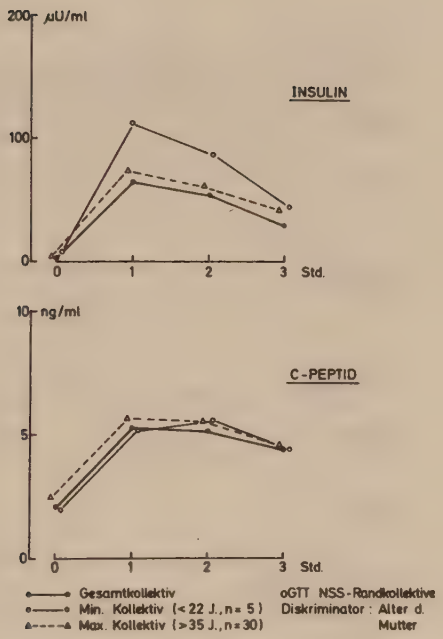


Abb. 45: Verhalten der Variablen der Parameter Insulin und C-Peptid in den Randkollektiven "Alter der Mutter" beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

PARAMETER		GES. KOLLEKTIV n = 130	MIN KOLLEKTIV n = 57	MAX. KOLLEKTIV n = 15	SIGNIFIKANZ IM U-TEST
GLUCOSE	0	78.5	76.7	82.5	+
	F_1	348.8	330.3	397.3	+
	F_6	113.4	100.3	149.8	+
INSULIN	0	5.2	4.8	7.3	-
	F_1	169.0	155.0	245.3	+
	F_3	114.3	101.2	176.6	+
	F_6	153.3	140.7	223.5	+
	F_8	103.8	92.0	162.0	+
INSULIN / GLUCOSE	0	0.07	0.06	0.08	-
	F_1	1.34	1.32	1.65	-
	F_3	0.86	0.83	1.08	-
	F_6	1.14	1.13	1.39	-
	F_8	0.73	0.72	0.91	-
C-PEPTID	0	2.94	2.98	3.30	-
	F_1	16.5	16.8	17.3	-
	F_6	7.9	8.2	8.3	-
C-PEPTID / GLUCOSE	0	0.004	0.04	0.05	-
	F_1	0.15	0.15	0.15	-
	F_6	0.03	0.04	0.01	-
C-PEPTID / INSULIN	0	1.10	1.13	1.17	-
	F_1	0.88	0.92	0.93	-
	F_6	-2.35	-2.41	-2.81	-

oGTT NSS-Randkollektive
Diskriminator : „Prozentgewicht"

+ $p \leq 0.05$
- $p > 0.05$

Tab. 51: Verhalten der Variablen der Parameter Glucose, Insulin, I/G C-Peptid, C/G, C/I in den Randkollektiven "Prozentgewicht" (Min.-Kollektiv: $< 100\%$, Max.-Kollektiv: $> 120\%$) im Vergleich zum Gesamtkollektiv beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

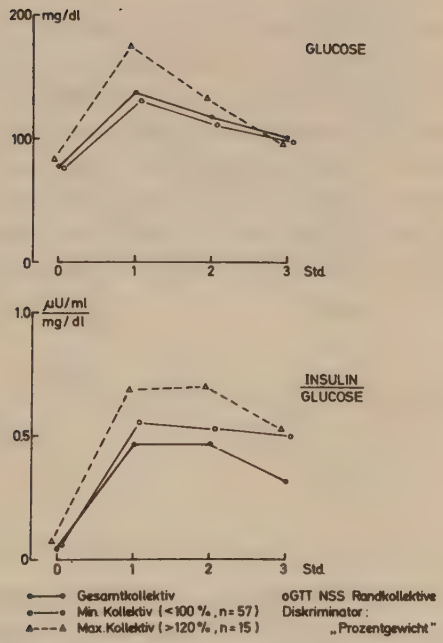


Abb. 46: Verhalten der Variablen der Parameter Glucose und I/G in den Randkollektiven des "Prozentgewichts" beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

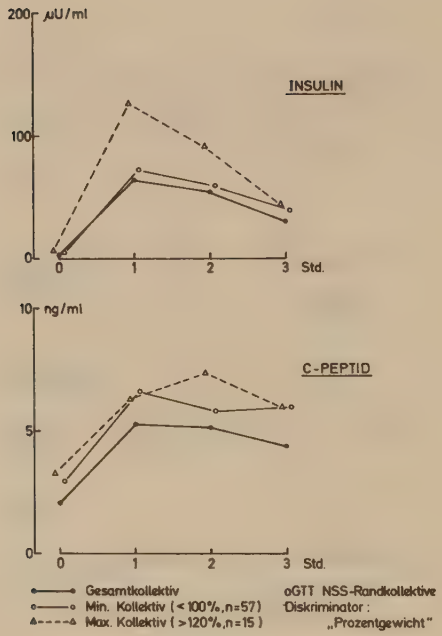


Abb. 47: Verhalten der Variablen der Parameter Insulin und C-Peptid in den Randkollektiven des"Prozentgewichts" beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

C-Peptid-Sekretion. Auffällig ist, daß die Ergebnisse des Min.-Kollektivs und des Max.-Kollektivs für Insulin, I/G und C-Peptid beide oberhalb der Werte des Gesamtkollektivs lagen.

Tab. 52 und die Abb. 48 und 49 geben das Verhalten der Randkollektive der Variablen Gesamtparität (Min.-Kollektiv: I, Max.-Kollektiv:$\geq$III) wieder. Dabei fällt auf, daß signifikante Unterschiede lediglich bei der Glucose-excess-Fläche F_6, C/G-excess-Fläche F_6 und den Variablen des Parameters C/I auftraten. Hinsichtlich der anderen Variablen von Glucose, Insulin und I/G konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der Randkollektive der Variablen Gesamtparität innerhalb der Schwangerschaft können der Tab. 21 und der Abb. 20 entnommen werden.

3.3. Vergleich zwischen den oGTT's innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft

3.3.1. Größenunterschiede

3.3.1.1. Parameter Glucose

Tab. 53 zeigt die Vergleiche der korrespondierenden Variablen innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft. Die Glucose-Nüchternwerte lagen innerhalb der Schwangerschaft im Mittel um 4.8mg/100ml oder 6.5% niedriger als außerhalb, der 60 Min.-Wert war im Durchschnitt um 26.6 mg/100ml oder 19.1% höher, der 120 Min.-Wert um 20.1 mg/100ml oder 16.8% und der 180 Min.-Wert um 5.4mg/100ml oder 5.3% höher als außerhalb der Schwangerschaft. Die Gesamtfläche F_1 während der Schwangerschaft war um 48.1 oder 13.8% größer, die Fläche F_3 um 34.3 oder 14.4%, die Fläche F_6 um 62.0 oder 54.7% und die Fläche F_8 um 43.8 oder 54.0% größer als außerhalb der Schwangerschaft. Das Verhältnis der Flächen F_2:F_4 war während der Schwangerschaft um 0.02 oder 4.5% kleiner, das Verhältnis F_3:F_5 um 0.06 oder 2.8% größer als außerhalb der Schwangerschaft. Auffällig bei diesem Vergleich sind die erheb-

PARAMETER		GES. KOLLEKTIV n = 130	MIN. KOLLEKTIV n = 37	MAX. KOLLEKTIV n = 13	SIGNIFIKANZ IM U-TEST
GLUCOSE	0	78.5	77.4	76.9	-
	F_1	348.8	335.4	363.7	-
	F_6	113.4	103.1	132.9	+
INSULIN	0	5.2	6.1	4.0	-
	F_1	169.0	185.3	164.9	-
	F_3	114.3	132.3	114.1	-
	F_6	153.3	166.9	152.9	-
	F_8	103.8	120.0	106.1	-
INSULIN / GLUCOSE	0	0.07	0.08	0.05	-
	F_1	1.34	1.52	1.19	-
	F_3	0.86	1.02	0.78	-
	F_6	1.14	1.28	1.04	-
	F_8	0.73	0.87	0.67	-
C-PEPTID	0	2.94	2.7	4.1	-
	F_1	16.5	17.4	15.6	-
	F_5	7.9	9.5	4.2	-
C-PEPTID / GLUCOSE	0	0.04	0.04	0.06	-
	F_1	0.15	0.16	0.14	-
	F_6	0.03	0.06	-0.03	+
C-PEPTID / INSULIN	0	1.10	0.82	1.80	+
	F_1	0.88	0.69	1.02	+
	F_6	-2.35	-1.57	-2.88	+

oGTT NSS-Randkollektive
Diskriminator : Gesamtparität

+p≤0.05
-p>0.05

Tab. 52: Verhalten der Variablen der Parameter Glucose, Insulin, I/G C-Peptid, C/G und C/I in den Randkollektiven der Kovariablen "Gesamtparität" (Min.-Kollektiv: I, Max.-Kollektiv: $\geq$ III) im Vergleich zum Gesamtkollektiv beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

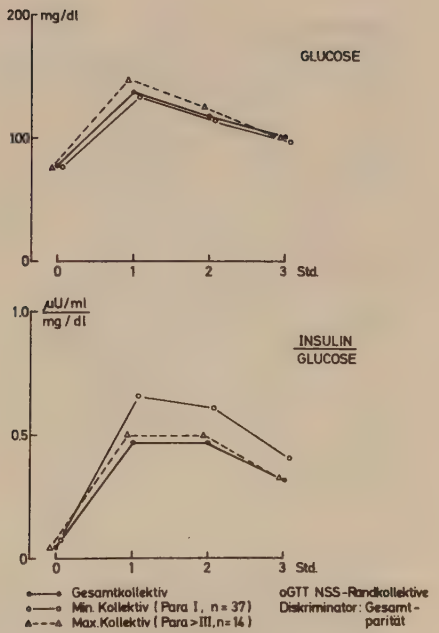


Abb. 48: Verhalten der Variablen der Parameter Glucose und I/G in den Randkollektiven der Kovariablen "Gesamtparität" beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

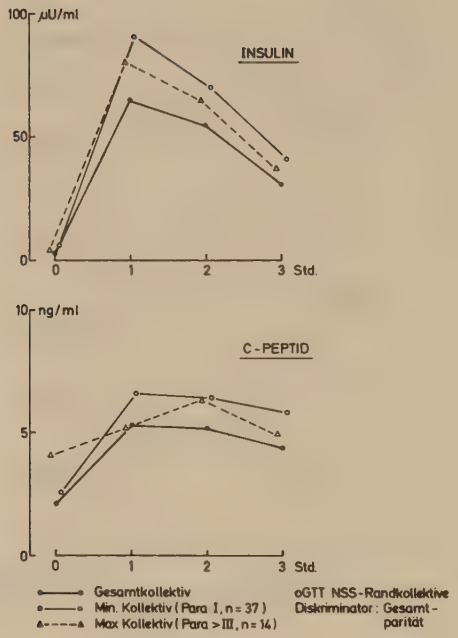


Abb. 49: Verhalten der Variablen der Parameter Insulin und C-Peptid in den Randkollektiven der Kovariablen "Gesamtparität" beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft.

VARIABLE	Differenz SS - NSS	Unterschied in Prozent	Signifikanter Unterschied
GLUCOSE 0 Min	- 4.8	6.5	+
60 Min	26.6	19.1	+
120 Min	20.1	16.8	+
180 Min	5.4	5.3	+
F_1	48.1	13.8	+
F_3	34.3	14.4	+
F_6	62.0	54.7	+
F_8	43.8	54.0	+
F_2 / F_4	- 0.02	4.5	+
F_3 / F_5	0.06	2.8	+
INSULIN 0 Min	10.6	279.4	+
60 Min	47.4	72.8	+
120 Min	46.7	84.4	+
F_3	77.6	79.5	+
F_8	53.8	61.1	+
INSULIN GLUCOSE 0 Min	0.15	300.0	+
60 Min	0.25	53.2	+
120 Min	0.32	68.1	+
F_3	0.49	64.5	+
F_8	0.12	18.8	+

+ $p \leq 0.05$
- $p > 0.05$

Tab. 53: Vergleich der korrespondierenden Variablen der Parameter Glucose, Insulin und Insulin/Glucose innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft.

lichen Unterschiede der excess-Flächen F_6 und F_8, die das eigentliche Maß für die Glucose-Toleranz darstellen. Der bekannte, aber bislang ungeklärte Effekt der niedrigeren Glucose-Nüchternkonzentrationen innerhalb der Schwangerschaft konnte auch bei dieser Untersuchung gezeigt werden. Zwischen allen korrespondierenden Variablen innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft bestanden im Paardifferenzen-Test nach Wilcoxon signifikante Unterschiede.

Abb. 50 gibt den Vergleich der Glucoseprofile des Gesamtkollektivs innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft wieder. Beachtenswert ist der stärkere Anstieg der Glucosekonzentrationen bis zum Zeitpunkt 60 Min. innerhalb der Schwangerschaft, wo bei beiden Kurven die Gipfelpunkte liegen. Danach erfolgt ein in der Schwangerschaft etwas stärkerer Abfall bis zum 180 Min.-Wert.

Aus Abb. 51 geht hervor, daß sich die Verteilung der Glucose-Spitzenwerte innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft kaum voneinander unterschieden.

3.3.1.2. Parameter Insulin

Aus Tab. 53 geht hervor, daß die Werte für Insulin innerhalb der Schwangerschaft durchweg wesentlich höher lagen als die entsprechenden Größen außerhalb der Schwangerschaft. In der Schwangerschaft lag der Nüchternwert im Mittel um 10.6 mcU/ml (= 279.4%), der 60 Min.-Wert um 47.4 mcU/ml (= 72.8%), der 120.-Min.-Wert um 46.7 mcU/ml (= 84.4%), die 120 Min.-Fläche F_3 um 77.6 (= 79.5%) und die excess-Fläche F_8 lagen um 53.8 (= 61.1%) höher als außerhalb der Schwangerschaft. Alle untersuchten Variablen des Insulins unterschieden sich signifikant im Paardifferenzen-Test.

Aus Abb. 52 geht deutlich der Unterschied der Insulin-Kurvenverläufe des Gesamtkollektivs innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft hervor. Außerhalb der Schwangerschaft war der Anstieg der Insulinkonzentrationen vom Nüchternwert viel ausgeprägter, der

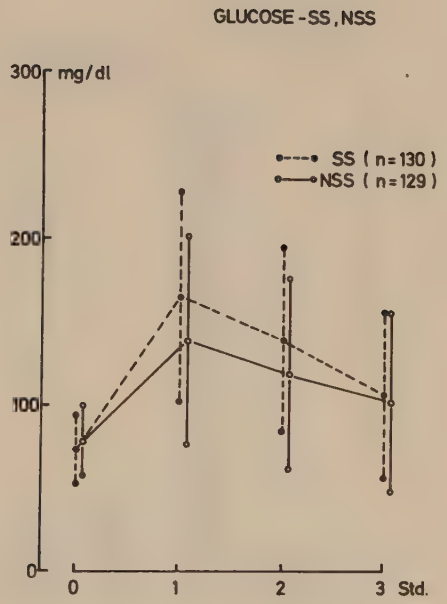


Abb. 50: Die Glucosekonzentrationen ($\bar{x} \pm 2s$) des Gesamtkollektivs innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft.

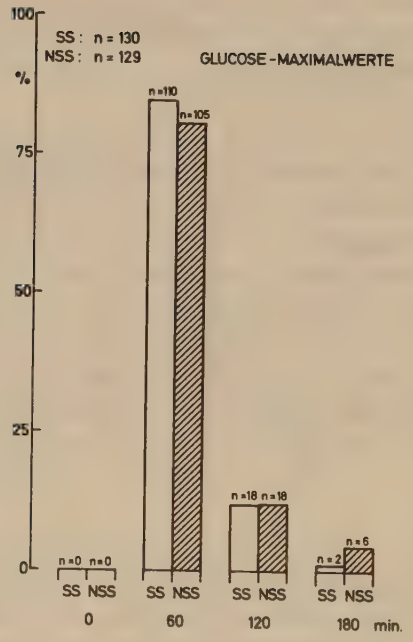


Abb. 51: Häufigkeitsverteilung der Glucose-Spitzenwerte beim oGTT innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft.

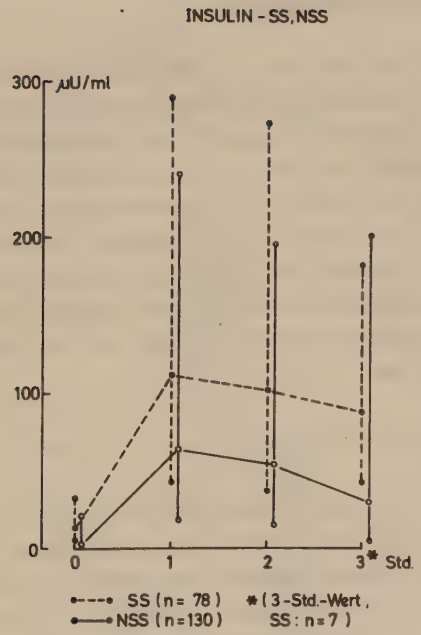


Abb. 52: Die Insulinkonzentrationen ($\bar{x} \pm 2s$) des Gesamtkollektivs innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft.

Abfall nach 60 Min., wo die Spitzenwerte gemessen wurden, verlief dann innerhalb der Schwangerschaft sehr viel flacher als außerhalb. Die 180 Min.-Werte innerhalb der Schwangerschaft lagen dadurch eindeutig höher über den Ausgangswerten als die Werte außerhalb der Schwangerschaft.

Aus Abb. 53 wird deutlich, daß die Verteilung der Insulin-Spitzenwerte innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft recht unterschiedlich war. Innerhalb der Schwangerschaft hatten 54% der Probandinnen die höchsten Insulinkonzentrationen nach 60 Min., nach 120 Min. waren es 46%. Außerhalb der Schwangerschaft wurden bei 67% der Patientinnen die höchsten Werte nach 60 Min., bei 24% nach 120 Min. und bei 9% erst nach 180 Min. gemessen. Bei dieser Aussage muß allerdings die Tatsache berücksichtigt werden, daß innerhalb der Schwangerschaft nur bei 7 Patientinnen der 180 Min.-Wert für Insulin vorlag.

3.3.1.3. Parameter Insulin/Glucose

Auch die korrespondierenden Variablen des Parameters I/G unterschieden sich signifikant im Paardifferenzen-Test. Aus Tab. 53 geht hervor, daß innerhalb der Schwangerschaft der Nüchternwert um 0.15 (= 300%), der 60 Min.-Wert um 0.25 (= 53.2%), der 120 Min.-Wert um 0.32 (= 68.1%), die Fläche F_3 um 0.49 (= 64.5%) und die Fläche F_8 um 0.12 (= 18.8%) höher lagen als außerhalb der Schwangerschaft. Wie schon beim Insulin wurden die größten prozentualen Unterschiede bei den Nüchternwerten gefunden.

Aus Abb. 54 wird der unterschiedliche Verlauf der I/G-Gesamtprofile innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft deutlich. Während beide Kurven bis zum Testzeitpunkt 120 Min. nahezu parallel - wenn auch auf unterschiedlichem Niveau - verliefen, fällt sie außerhalb der Schwangerschaft nach 120 Min. wieder ab, während die des I/G-Quotienten innerhalb der Schwangerschaft weiter ansteigt, so daß nach 180 Min. eine deutliche Differenz zwischen beiden Verläufen besteht. Auch hierbei muß bedacht werden,

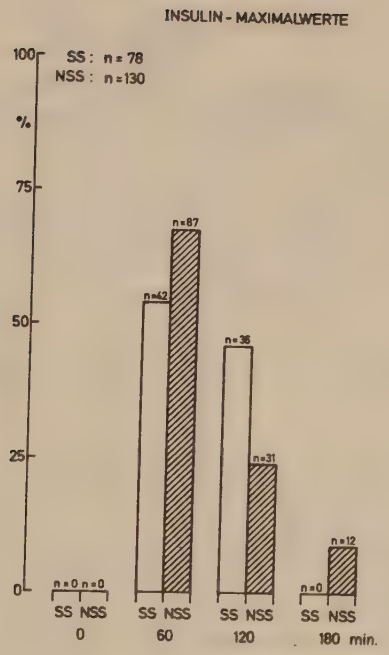


Abb. 53: Die Häufigkeitsverteilung der Insulin-Spitzenwerte beim oGTT innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft.

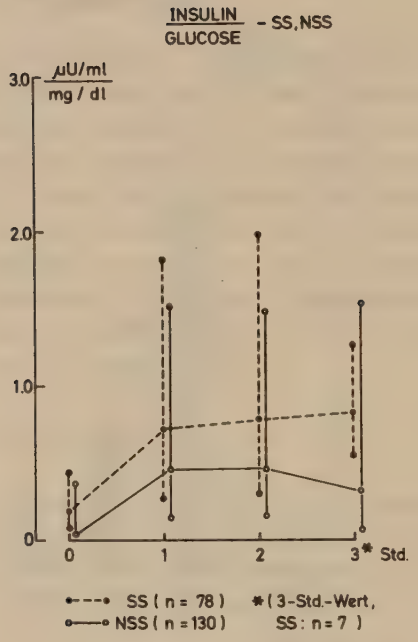


Abb. 54: Die Insulin/Glucose-Konzentrationen ($\bar{x} \pm 2s$) des Gesamtkollektivs innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft.

daß zum Testzeitpunkt 180 Min. während der Schwangerschaft lediglich 7 Meßwerte vorlagen.

3.3.2. Vergleich der Beziehungen zwischen Glucose und Insulin innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft

Der Vergleich der entsprechenden Korrelationskoeffizienten innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft zwischen Glucose und Insulin ist in Tab. 54 dargestellt. Zu diesem Zweck wurden die geschätzten parametrischen Korrelationskoeffizienten mit Hilfe der $\hat{2}$-Transformation herangezogen. Daraus geht hervor, daß sich die Beziehungen zwischen Glucose und Insulin innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft nicht signifikant unterscheiden.

3.3.3. Vergleich der Einflüsse der mütterlichen Kenngrößen auf Glucose-Toleranz und Insulinkonzentration

Dem direkten Vergleich des Verhaltens innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft waren nur die Kovariablen "Alter der Mutter" und "Gesamtparität" zugänglich. Der Kovariablen "Prozentgewicht" außerhalb der Schwangerschaft wurde zum Vergleich quasi als Hilfsgröße die Kovariable "Gewichtszunahme während der Schwangerschaft" zugeordnet, wenn auch dies natürlich keine exakte Vergleichsmöglichkeit zuläßt.

Die Tendenz, daß junge Frauen auf den Glucose-Stimulus allgemein mit einer besseren Insulinantwort reagieren als ältere Frauen, läßt sich innerhalb sowie außerhalb der Schwangerschaft zeigen. Innerhalb der Schwangerschaft jedoch ist damit eine eingeschränktere Glucose-Toleranz verbunden.

Die Gesamtparität hatte innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft den gleichen Effekt, daß nämlich mit steigender Paritätenzahl die Insulinausschüttungen auf den Glucosereiz bei nicht nennenswert veränderter Glucose-Toleranz abgeschwächt werden.

Ob dabei eine höhere Alterskategorie eine entscheidende Rolle spielt, oder ob der Gesamtparität eine eigene kausale Bedeutung zukommt, muß offen bleiben.

Auf dem Wege von Korrelationsrechnungen konnte kein Einfluß der Gewichtszunahme während der Schwangerschaft nachgewiesen werden. Erst bei der Bildung von Randkollektiven zeigte sich eine leichte Tendenz dahin, daß Frauen mit größerer Gewichtszunahme relativ mehr Insulin sezernierten als Frauen mit geringerer Zunahme des Gewichtes. Die Glucose-Toleranz war bei diesen Frauen etwas schlechter. Deutlicher dagegen war der Einfluß des Körpergewichtes außerhalb der Schwangerschaft, wo man bei übergewichtigen Patientinnen eine signifikante Einschränkung der Glucose-Toleranz mit Hypersekretion des Insulins feststellen konnte.

3.3.4. Beziehungen zwischen korrespondierenden Variablen innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft

3.3.4.1. Korrelationen

Wie aus Tab. 55 hervorgeht, bestanden bei fast allen Variablen des Parameters Glucose innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft signifikante positive Korrelationen. Die engsten Beziehungen wurden zwischen den Nüchternwerten und den Flächen F_1 und F_3 gefunden. Keine Beziehungen bestanden dagegen zwischen den 180 Min.-Werten und den Flächenverhältnissen F_2:F_4 und F_3:F_5.

Aus Tab. 56 geht hervor, daß bei den Parametern Insulin und I/G keine Beziehungen zwischen den korrespondierenden Variablen innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft auftraten.

3.3.4.2. Randkollektive

Tab. 57 zeigt das Verhalten der Randkollektive der Stoffwechselparameter (Min.-Kollektiv: $<\bar{x}-s$, Max.-Kollektiv: $>\bar{x}+s$) innerhalb der Schwangerschaft und den Vergleich mit genau demselben Kollektiv außerhalb der Schwangerschaft. Patienten, die während der

	KORREL. KOEFF. GLUCOSE →INSULIN SS	KORREL. KOEFF. GLUCOSE →INSULIN NSS	SIGNIFIKANTER UNTERSCHIED
0	+ 0.2806	+ 0.1347	–
60	+ 0.1680	+ 0.4181	–
120	+ 0.3841	+ 0.4891	–
F_3	+ 0.1936	+ 0.4318	–
F_8	+ 0.2360	+ 0.4609	–

+ $p \leq 0.05$
– $p > 0.05$

Tab. 54: Vergleich der geschätzten parametrischen Korrelationskoeffizienten zwischen Glucose und Insulin innerhalb der Schwangerschaft und zwischen Glucose und Insulin außerhalb der Schwangerschaft.

GLUCOSE NSS ⟶

GLUCOSE SS ↓

	0	60	120	180	F_1	F_3	F_6	F_8	$\frac{F_3}{F_4}$	$\frac{F_3}{F_5}$
0	+ 0.4141 +									
60		+ 0.3047 +								
120			+ 0.3329 +							
180				+ 0.1550 −						
F_1					+ 0.4349 +					
F_3						+ 0.4088 +				
F_6							+ 0.2024 +			
F_8								+ 0.2489 +		
$\frac{F_1}{F_4}$									+ 0.1027 −	
$\frac{F_3}{F_5}$										+ 0.1605 −

+ $p \leq 0.05$
- $p > 0.05$

Tabb. 55: Rang-Korrelationen (nach Spearman) zwischen korrespondierenden Variablen des Parameters Glucose innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft.

		INSULIN NSS →					INSULIN/GLUCOSE NSS →				
		0	60	120	F_3	F_8	0	60	120	F_3	F_8
INSULIN SS ↓	0	+ 0.1067 —									
	60		0.0057 —								
	120			- 0.0549 —							
	F_3				+ 0.0020 —						
	F_8					+ 0.0012 —					
INSULIN/GLUCOSE SS ↓	0						+ 0.1188 —				
	60							+ 0.0126 —			
	120								+ 0.0015 —		
	F_3									+ 0.0384 —	
	F_8										- 0.0513 —

+ $p \leq 0.05$
- $p > 0.05$

Tab. 56: Rang-Korrelationen (nach Spearman) zwischen den korrespondierenden Variablen der Parameter Insulin und Insulin/Glucose innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft.

Schwangerschaft besonders niedrige Glucose-Nüchternwerte (Min.-Koll. 56.0) hatten, hatten nach der Schwangerschaft im Mittel Nüchternwerte von 73.6 mg/100ml und lagen damit im Normbereich des Gesamtkollektivs (67.7-89.3). Frauen, die während der Schwangerschaft relativ hohe Glucose-Nüchternwerte hatten, (Max.-Koll. 92.4) lagen nach der Schwangerschaft mit einem Mittelwert von 86.5 mg/100ml ebenfalls im Normbereich des Gesamtkollektivs und um 12.9 mg/100ml (= 17.5%) höher als das Min.-Kollektiv. Der Unterschied innerhalb der Schwangerschaft hatte noch 36.4 mg/100ml (= 65%) betragen.

Patienten, die innerhalb der Schwangerschaft eine besonders kleine Glucose-excess-Fläche F_6 (Min.-Koll. 93.5), also eine besonders gute Glucose-Toleranz aufwiesen, hatten außerhalb der Schwangerschaft im Mittel eine F_6-Fläche von 101.5.Der $\bar{x} \pm s$-Bereich im Gesamtkollektiv außerhalb der Schwangerschaft betrug 53.4 - 179.4. Patienten mit besonders schlechter Glucose-Toleranz (F_6 Max.-Koll. 261.4) während der Schwangerschaft hatten außerhalb der Schwangerschaft einen entsprechenden Mittelwert von 126.9, der damit ebenfalls im Normbereich lag. Während die Differenz zwischen Min.-Kollektiv und Max.-Kollektiv innerhalb der Schwangerschaft 167.9 (= 180%) ausmachte, betrug sie außerhalb der Schwangerschaft 25.4 (= 25%).

Patienten mit besonders niedrigen Insulin-Nüchternwerten während der Schwangerschaft (Min.-Koll. 7.5) hatten nach der Schwangerschaft im Mittel eine Insulin-Nüchternkonzentration von 4.4 mcU/ml, ein Wert, der innerhalb des $\bar{x} \pm s$-Normbereiches des Gesamtkollektivs (0.48 - 9.9) lag. Patienten mit besonders hohen Insulin-Nüchternkonzentrationen (Max.-Koll. 26.6) während der Schwangerschaft, hatten außerhalb der Schwangerschaft durchschnittlich einen Insulin-Nüchternwert von 6.2 mcU/ml. Der Unterschied zwischen Min.-Kollektiv und Max.-Kollektiv betrug innerhalb der Schwangerschaft 19.1 mcU/ml (= 255%), derweil außer-

PARAMETER	GES KOLL SS	GES KOLL NSS	MIN KOLL SS	MIN KOLL NSS	MAX KOLL SS	MAX KOLL NSS	SIGNIF U-TEST
GLUCOSE	n = 130	n = 129	n = 14	n = 14	n = 16	n = 16	Ges. +
0	$\bar{x}$ = 73.5	$\bar{x}$ = 78.5	$\bar{x}$ = 56.0	$\bar{x}$ = 73.6	$\bar{x}$ = 92.4	$\bar{x}$ = 86.5	Min +
							Max −
F_1	n = 128	n = 129	n = 23	n = 23	n = 17	n = 17	Ges. +
	$\bar{x}$ = 396.9	$\bar{x}$ = 348.8	$\bar{x}$ = 308.7	$\bar{x}$ = 314.9	$\bar{x}$ = 489.8	$\bar{x}$ = 376.1	Min −
							Max +
F_8	n = 128	n = 129	n = 20	n = 20	n = 18	n = 18	Ges. +
	$\bar{x}$ = 175.4	$\bar{x}$ = 113.4	$\bar{x}$ = 93.5	$\bar{x}$ = 101.5	$\bar{x}$ = 261.4	$\bar{x}$ = 126.9	Min −
							Max +
INSULIN	n = 78	n = 130	n = 13	n = 13	n = 12	n = 12	Ges. +
0	$\bar{x}$ = 15.4	$\bar{x}$ = 5.2	$\bar{x}$ = 7.5	$\bar{x}$ = 4.4	$\bar{x}$ = 26.6	$\bar{x}$ = 6.2	Min +
							Max +
F_3	n = 78	n = 130	n = 12	n = 12	n = 10	n = 10	Ges. +
	$\bar{x}$ = 190.1	$\bar{x}$ = 114.2	$\bar{x}$ = 93.5	$\bar{x}$ = 126.1	$\bar{x}$ = 333.7	$\bar{x}$ = 136.7	Min −
							Max +
F_6	n = 78	n = 130	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12	Ges. +
	$\bar{x}$ = 159.3	$\bar{x}$ = 103.8	$\bar{x}$ = 64.5	$\bar{x}$ = 115.3	$\bar{x}$ = 296.7	$\bar{x}$ = 120.8	Min +
							Max +
INSULIN GLUCOSE	n = 78	n = 129	n = 12	n = 12	n = 12	n = 12	Ges. +
0	$\bar{x}$ = 0.22	$\bar{x}$ = 0.07	$\bar{x}$ = 0.11	$\bar{x}$ = 0.07	$\bar{x}$ = 0.36	$\bar{x}$ = 0.09	Min +
							Max +
F_3	n = 78	n = 129	n = 10	n = 10	n = 9	n = 9	Ges. +
	$\bar{x}$ = 1.34	$\bar{x}$ = 0.86	$\bar{x}$ = 0.68	$\bar{x}$ = 1.05	$\bar{x}$ = 2.19	$\bar{x}$ = 0.95	Min +
							Max +
F_6	n = 78	n = 129	n = 10	n = 10	n = 9	n = 9	Ges. +
	$\bar{x}$ = 0.76	$\bar{x}$ = 0.73	$\bar{x}$ = 0.26	$\bar{x}$ = 0.95	$\bar{x}$ = 1.94	$\bar{x}$ = 0.81	Min +
							Max +

+ $p \leq 0.05$
− $p > 0.05$

Tab. 57: Verhalten der in der Schwangerschaft gebildeten Randkollektive der Variablen von Glucose, Insulin und Insulin/Glucose beim erneuten oGTT außerhalb der Schwangerschaft und Vergleich mit dem Gesamtkollektiv.

halb der Schwangerschaft nur noch ein Unterschied von 1.8 mcU/ml (= 41%) festzustellen war.

Patienten mit besonders schwacher Insulinausschüttung (F_8) während der Schwangerschaft (Min.-Koll. 64.5) hatten nach der Schwangerschaft im Mittel für die Fläche einen Wert von durchschnittlich 115.3 ($\bar{x} \pm$ s-Bereich 50.8 - 177.8). Frauen, die während der Schwangerschaft eine besonders starke Insulinsekretion aufwiesen (F_8 - Max.-Koll. 296.7), hatten nach der Schwangerschaft noch einen Mittelwert von 120.8. Während der Unterschied zwischen Min.-Kollektiv und Max.-Kollektiv innerhalb der Schwangerschaft 232.2 (= 360%) betrug, war außerhalb der Schwangerschaft nur noch eine Differenz von 5.5 (= 4.8%) festzustellen.

Frauen, die während der Schwangerschaft im Vergleich zur Glucose besonders geringe relative Insulinkonzentrationen aufbrachten (I/G - F_8 Min.-Koll. 0.26), reagierten nach der Schwangerschaft mit einem Quotienten von 0.95 auf den Glucose-Stimulus durchaus normal ($x \pm$ s-Bereich im Gesamtkollektiv 0.42 - 1.30). Ebenfalls im Normbereich lag die Insulinantwort mit 0.81 von Frauen, die während der Schwangerschaft überschießende Insulinausschüttungen nach der Glucosebelastung besaßen (I/G - F_8 Max.-Koll. 1.94). Betrug der Unterschied zwischen Max.-Kollektiv und Min.-Kollektiv innerhalb der Schwangerschaft 1.68 (= 646%), so machte außerhalb der Schwangerschaft der Unterschied nur noch 0.14 (= 17.3%) aus.

Aus Tab. 58 geht das Verhalten des nach O'Sullivan-Kriterien (s.Abb. 1) in ein "pathologisches" und "normales" Randkollektiv unterteilten Gesamtkollektivs hervor. Von den 59 Patientinnen, die während der Schwangerschaft nach den Grenzwerten von O'Sullivan pathologische Testergebnisse hatten, hatten 14 Patientinnen (= 24.1%) - die Prozentangabe bezieht sich auf n = 58, da bei einer Patientin die Glucosewerte nicht erfaßt werden konnten - nach Kriterien, die denen der WHO angelehnt waren, wieder einen

pathologischen oGTT. Dabei wurde das Überschreiten des 60 Min.-Wertes über 160 mg/100ml und des 120 Min.-Wertes über 120 mg/100ml als ein pathologisches Ergebnis gedeutet. Als Vergleichskollektiv dienten jene 71 Probandinnen, die während der Schwangerschaft ein nach O'Sullivan unauffälliges Testergebnis aufwiesen. Von diesen 71 Frauen besaßen außerhalb der Schwangerschaft nur 10 (= 14.1%) bezüglich des oGTT eine pathologische Stoffwechsellage.

Tab. 59 zeigt die Einteilung des Gesamtkollektivs anhand der sog. Bonner Normkriterien (vgl. Abb. 1). Danach hatten innerhalb der Schwangerschaft 18 Patientinnen ein pathologisches Testergebnis, von denen nach der Schwangerschaft 6 (= 33.3%) wieder auffällig waren. Von den 112 Patientinnen, die während der Schwangerschaft einen nach Bonner Normkriterien normalen oGTT hatten, waren außerhalb der Schwangerschaft 18 (= 14.0%) wieder auffällig.

GLUCOSE	Nach O' Sullivan pathologisch	Nach O' Sullivan normal
	SS	SS
	n = 59	n = 71
0	77.5	70.6
60	187.5	148.0
120	162.0	120.5
180	116.2	100.0
F_1	444.6	356.0
F_6	212.2	143.9
	NSS	NSS
	n = 58	n = 71
0	81.6	65.8
60	149.1	131.2
120	127.3	112.7
180	105.6	99.3
F_1	370.1	331.4
F_6	125.1	103.8
	Nach WHO-Kriterien pathalogisch NSS	Nach WHO-Kriterien pathalogisch NSS
	n = 14 (≙ 24.1 %)	n = 10 (≙ 14.1 %)
0	84.9	75.8
60	177.5	184.9
120	153.2	158.2
180	123.5	117.6
F_1	429.4	439.8
F_6	180.3	183.8

Tab. 58: Verhalten der nach O'Sullivan-Kriterien "pathologischen" und "normalen" Randkollektive innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft.

GLUCOSE	Nach Bonner Kriterien pathologisch	Nach Bonner Kriterien normal
	SS	SS
	n = 18	n = 112
0	82.2	72.4
60	205.6	159.5
120	170.6	134.3
180	122.6	105.0
F_1	476.7	383.8
F_6	231.9	166.1
	NSS	NSS
	n = 17	n = 112
0	86.5	77.3
60	155.9	136.8
120	123.9	118.5
180	101.1	102.2
F_1	373.7	345.0
F_6	114.1	113.2
	Nach WHO-Kriterien pathologisch NSS n = 6 (≙ 33.3 %)	Nach WHO-Kriterien pathologisch NSS n = 18 (≙ 14.0 %)
0	88.7	78.6
60	173.3	183.0
120	131.8	163.1
180	94.8	129.8
F_1	396.9	450.3
F_6	130.9	214.6

Tab. 59: Verhalten der nach Bonner Kriterien "pathologischen" und "normalen" Randkollektive innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft.

4. Diskussion

4.1. Beziehungen von Körpergewicht, Alter und Parität zu Glucose-Toleranz und Insulin-Sekretion innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft.

Auf dem Wege über Korrelationsrechnungen ließen sich innerhalb der Schwangerschaft überhaupt keine Beziehungen zwischen der Gewichtszunahme der Mutter und Glucose-Toleranz bzw. Insulin-Sekretion nachweisen. In den entsprechenden Randkollektiven deutete sich an, daß Frauen mit besonders starker Gewichtszunahme während der Gravidität einer stärkeren Insulinresistenz ausgesetzt sind, denn sie hatten leicht erhöhte Insulinausschüttungen, eine leicht eingeschränkte Glucose-Toleranz und erhöhte I/G-Quotienten.

Diese Ergebnisse entsprechen den von Knopp et al. (1970) im Tierversuch gewonnenen Erkenntnissen, daß nämlich mit dem Grad der Gewichtszunahme während der Schwangerschaft Hyperinsulinismus und Insulinresistenz korrelieren. Auch in anderen Untersuchungen wurde der Einfluß der Gewichtszunahme auf den Stoffwechsel deutlich. So wiesen unter anderem Singer et al. (1968) und Simpson et al. (1975) auf die engen Beziehungen zwischen Gewichtszunahme der Mutter und Geburtsgewicht des Neugeborenen hin.

Daß auch das Obergewicht für sich innerhalb der Schwangerschaft einen Einfluß auf den Kohlenhydratstoffwechsel haben kann, zeigten die Ergebnisse von Staffeldt et al. (1973). Danach kann es bei Schwangeren, die vor der Gravidität ein Obergewicht von mehr als 20% hatten, zu signifikant verminderter Glucoseassimilation bei unveränderter Insulinsekretion kommen.

Wesentlich deutlicher wurde der mit hohem Körpergewicht in Zusammenhang stehende Effekt der eingeschränkten Insulinwirkung beim Test außerhalb der Schwangerschaft, wie es sowohl bei den Korrelationsrechnungen als auch in den Randkollektiven ersichtlich ist. Dabei wur-

den bei den Variablen der Parameter Glucose bzw. Insulin Korrelationskoeffizienten zwischen +0.19 und +0.32 ($p \leq 0.05$) gefunden.

Besonders anschaulich war der Einfluß des Körpergewichts in den Randkollektiven zu sehen: Neben einer eingeschränkten Glucose-Toleranz wurden bei Frauen mit einem idealgewichtsbezogenen relativen Übergewicht von >120% erhöhte Insulin-Nüchternwerte (7.3 mcU/ml gegenüber 4.8 mcU/ml) und erhöhte Insulinausschüttungen während des Belastungstests gefunden (z.B. Insulin-Gesamtfläche 245.3 gegenüber 155.0). Bei dieser Gruppe waren - wenn auch ohne Signifikanz - die I/G-Werte erhöht. Die Gruppe der normalgewichtigen Frauen unterschied sich von der der übergewichtigen Patientinnen nicht hinsichtlich des Alters (normalgewichtig 31.4 J. - übergewichtig 29.4 J.), so daß eine Beeinflussung von dieser Größe ausgeschlossen war.

Bei den Variablen des Parameters C-Peptid konnten hinsichtlich des Körpergewichts keine nennenswerten Unterschiede festgestellt werden.

Analog zu unseren Ergebnissen waren die diesbezüglichen Untersuchungen von Buchanan und Mc Kiddie (1967), Perley und Kipnis (1967) und Chiles und Tzagournis (1970). Letztere fanden außerhalb der Schwangerschaft bei Frauen mit einem relativen Übergewicht von 115% eine signifikante Erhöhung der Insulinkonzentrationen (65%) gegenüber schlanken Patientinnen. Dabei entsprachen die absoluten Konzentrationen in etwa denen unserer Studie. Auch Chiles und Tzagournis (1970) postulierten eine eingeschränkte Insulinresistenz in der Peripherie bei adipösen Patientinnen, da bei der Gruppe mit Hyperinsulinämie eine leicht eingeschränkte Glucose-Toleranz (normale Nüchternwerte, erhöhte Konzentrationen nach Zuckerbelastung) koinzidierte.

In neuerer Zeit wird die gestörte Rezeptorbindung des Insulins bei adipösen Patienten als mögliche Ursache der eingeschränkten peripheren Insulinwirkung diskutiert. Beck-Nielsen (1978) fand bei seinen Untersuchungen über die Bindung von markiertem Insulin an Monocyten enge Korrelationen ($r:+0.7$, $p < 0.001$) zwischen Insulinbindung einerseits und Glucose-Toleranz und Insulinwirkung andererseits.

Der Einfluß des Körpergewichts ist jedoch nicht unumstritten. So fanden Welborn et al. (1966), Reaven und Miller (1968) und Young et al. (1979) gar keine oder nur schwache Beziehungen zwischen Übergewicht und Kohlenhydratstoffwechsel.

In dieser Studie ist der Einfluß des Körpergewichts auf Glucose-Toleranz und Insulinsekretion innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft nur bedingt vergleichbar, da während der Gravidität nur die Gewichtszunahme als Prüfgröße zur Verfügung stand. In einer dieser Untersuchung vorausgehenden Studie wurden positive Korrelationen zwischen dem Ausgangsgewicht der Mutter und der Insulin-Sekretion nachgewiesen (Fenyes 1977). Dabei war bei übergewichtigen Patientinnen (120%) die Insulin-excess-Fläche um 15% gegenüber dem Gesamtkollektiv gesteigert. Auf jeden Fall sind bei beiden Untersuchungen die Einflüsse im Sinne einer eingeschränkten Glucose-Toleranz und verminderten Insulinwirkung unverkennbar.

Der Einfluß des Lebensalters auf Glucose-Toleranz und Insulin-Sekretion wurde innerhalb der Schwangerschaft wesentlich deutlicher als außerhalb. Nur beim oGTT während der Gravidität konnten gewisse, wenn auch recht lockere Zusammenhänge zwischen steigendem Alter und eingeschränkter Glucose-Toleranz bzw. verminderter Insulin-Sekretion bei den Korrelationsrechnungen gefunden werden. Die Korrelationskoeffizienten lagen hier zwischen + 0.18 und - 0.24 (Insulinsekretion) ($p<0.05$).

Daß mit zunehmendem Alter eine Einschränkung der Glucose-Toleranz bei Abnahme der Insulin-Nüchternsekretion und der glucoseinduzierten Insulinantwort zu erwarten ist, konnte durch die Bildung von Randkollektiven andeutungsweise und in manchen Fällen sogar mit statistischer Signifikanz gezeigt werden.

Weder durch Korrelationsrechnungen noch mit Hilfe von Randkollektiven konnte außerhalb der Schwangerschaft ein Einfluß des Alters auf die Konzentrationen des C-Peptid im Serum aufgedeckt werden.

Auf den Einfluß des Alters auf Glucose-Toleranz und Insulin-Sekretion wiesen Crockford et al. (1966) hin. Sie fanden bei herabgesetzter Glucose-Toleranz eine enge Beziehung zwischen dem Alter und dem Insulin-60 Min.-Wert ($r = -0.45$). Als Ursachen führten sie altersbedingte Veränderungen von Leber und Skelettmuskulatur mit konsekutiv gestörter Glucoseaufnahme und degenerative Pankreasveränderungen mit Verschiebung des α / ß-Zellverhältnisses an. Johansen (1973) fand, daß ältere Menschen resistenter gegen endogenes Insulin werden. O'Sullivan (1974) zeigte auf, daß pro Dekade die Nüchternkonzentrationen der Glucose um 2 mg/100 ml, postprandial um 4 mg/100 ml und nach Glucosebelastung um 8-13 mg/100 ml ansteigen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Berger et al. (1978). Weder eine Beziehung zur Glucose-Toleranz noch zur Insulinsekretion fanden Reaven und Miller (1968). Zimmet und Whitehouse (1979) warfen die Frage auf, ob die Zunahme der Glucose-Konzentrationen (nüchtern und nach Belastung), die man bei der Untersuchung von größeren Kollektiven findet, nicht eher auf die zunehmende Anzahl von Diabetikern als auf eine allgemeine Erhöhung der Glucosewerte im Serum im Alter zurückzuführen sei. Sie konnten in ihrer Studie zeigen, daß die Ergebnisse tatsächlich durch ein gehäuftes Auftreten von echten Diabetikern im Alter mitgeprägt werden, obwohl nach deren Ausklammerung vom Gesamtkollektiv immer noch eine - wenn auch abgeschwächte - Tendenz zu altersbedingter Erhöhung der Glucosewerte vorhanden war. Sie folgerten daraus, daß es durchaus physiologische Erhöhungen der Glucosekonzentrationen im Alter geben kann, ohne daß diese direkt mit einem Diabetes mellitus gleichbedeutend sein müssen.

In unserer Studie wird deutlich, daß erst im Zusammenhang mit den Einflüssen der Schwangerschaft ein stoffwechselbelastender Effekt des ansteigenden Alters signifikant wird. Insgesamt erscheint jedoch der Einfluß des Lebensalters zu gering, als daß bei der Durchführung des oGTT speziell für verschiedene Altersklassen zugeschnittene arbiträre Grenzen gezogen werden müßten. Bei unserem Test außerhalb der Schwangerschaft, in dem sich die beiden nach Altersgruppen aufgeteilten Randkollektive bezüglich des Gewichts nicht unterscheiden (ältere Patienten 101.4%, jüngere 105.4%), waren die Altersspannen innerhalb des

Gesamtkollektivs zu gering, um durch Bildung von Untergruppen meßbare Einflüsse des Alters signifikant erscheinen zu lassen. Daß die in der Literatur beschriebenen Einflüsse des Alters deutlicher ausfallen, liegt sicherlich daran, daß dort weiterreichende Altersklassen zur Verfügung standen, während in unserem Kollektiv die jüngste Patientin 20 J., die älteste lediglich 45 J. alt war.

Um den Einfluß der Parität auf Glucose-Toleranz und Insulin-Sekretion eindeutiger beurteilen zu können, waren die beiden Randkollektive auf Unterschiede hinsichtlich des Alters, des Gewichts und des Kindsgewichts untersucht worden. Während beim Körpergewicht und beim Kindsgewicht keine nennenswerten Differenzen auftraten, unterschieden sich die beiden Gruppen hinsichtlich des Alters, denn Frauen mit mehreren Schwangerschaften waren im Mittel 35.7 Jahre alt, Frauen mit höchstens einer Schwangerschaft nur 29.4Jahre.

Die Parität übte innerhalb der Schwangerschaft einen Einfluß auf die Insulin-Sekretion und -wirkung aus, während die Glucose-Toleranz weitestgehend unverändert blieb. Frauen mit mehreren Graviditäten hatten beim Test innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft erniedrigte Insulinkonzentrationen (nüchtern und nach Belastung) bei normaler Glucose-Toleranz, so daß bei der Gruppe der Nulliparae eine verminderte Insulinwirkung angenommen werden mußte, wohingegen die Patientinnen mit mehreren Paritäten die geringe Menge an sezerniertem Insulin durch eine intensivierte Insulinwirkung zu kompensieren scheinen. Außerhalb der Schwangerschaft unterschieden sich die beiden Randkollektive signifikant hinsichtlich der Glucose-excess-Fläche (Max.-Koll. 132.9, Min.-Koll. 103.1). Wenn auch die Werte beider excess-Flächen im Normbereich des Gesamtkollektivs liegen, so wird durch den signifikanten Unterschied möglicherweise ein Schritt zu diabetischer Stoffwechsellage angedeutet.

In der Literatur gibt es für einen Einfluß der Parität auf den Kohlenhydratstoffwechsel gute Hinweise (Pyke 1956, Fitzgerald et al. 1961, Middleton und Caird 1968). In allen drei Studien wurde von den Autoren annähernd ein 3fach erhöhtes Diabetesrisiko bei Frauen mit vier oder

mehr Kindern gefunden. Als Ursachen diskutierten Middleton und Caird (1968) eine Erschöpfung des Inselzellorgans durch wiederholte Schwangerschaften. Doch sind die o.g., zum Teil an sehr großem Patientengut (Fitzgerald et al. 1961) durchgeführten Untersuchungen mit den eigenen Ergebnissen nur bedingt vergleichbar, denn erstens wird der Einfluß der Parität erst nach dem 40.Lebensjahr evident (Fitzgerald et al. 1961), zweitens wurde nur in unserer Studie die Insulindiagnostik miteinbezogen.

Die Tatsache, daß Multiparae relativ weniger Insulin sezernierten als Frauen mit nur einer Schwangerschaft, wurde innerhalb und außerhalb der Gravidität sichtbar, wenn auch außerhalb der Gravidität wesentlich deutlicher. Doch wird dieser Befund dadurch abgeschwächt, daß Frauen mit mehreren Geburten deutlich älter waren und somit der oben beschriebene Einfluß des Alters mit eine Rolle spielt.

Besonderes Interesse verdient in diesem Zusammenhang die C-Peptid-Sekretion, denn die beiden Randkollektive der Gesamtparität unterscheiden sich signifikant bezüglich des Verhältnisses der Insulin- und C-Peptid-Konzentrationen, das bei der Gruppe der Multiparae eindeutig zugunsten des C-Peptid verschoben wird (C/I-Gesamtfläche beim Max.-Koll. 1.02, beim Min.-Koll. 0.69). Dies ist um so mehr von Bedeutung, da weder das Alter noch das Körpergewicht einen Einfluß auf die C-Peptid-Konzentrationen im Serum hatten, so daß der Parität in diesem Falle eine eigene kausale Rolle zukommt. Die Verschiebung des Verhältnisses C-Peptid/Insulin zu größeren Werten kann als Zustand vermehrten Insulinmetabolismus nach mehreren Schwangerschaften verstanden werden. Möglicherweise deutet sich hier ein durch die Schwangerschaft induzierter Vorgang an, der letztlich für die verminderten Insulinkonzentrationen im Serum von Multiparae verantwortlich ist. Für diese These sprechen auch Befunde neuerer Untersuchungen (Bellmann et al. 1979), die einen in der Schwangerschaft gesteigerten Insulin-Metabolismus aufdeckten, der möglicherweise nach mehreren Schwangerschaften nicht in den normalen prägraviden Zustand zurückkehrt.

4.2. Verhalten von Glucose und Insulin beim oGTT innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft

Auch in dieser Studie konnten die gegenüber dem nichtgraviden Zustand erniedrigten Glucose-Nüchternwerte gezeigt werden. Die Erniedrigung um ca. 6.5% entspricht in etwa den Ergebnissen anderer Untersucher (Welsh 1960, Burt 1962, Wilkerson 1963, O'Sullivan und Mahan 1964, Lind et al. 1973). Demgegenüber lagen die Glucosekonzentrationen zu den übrigen Testzeitpunkten zwischen 5% und 20% höher als außerhalb der Schwangerschaft. Innerhalb der Schwangerschaft konnten ein stärkerer Anstieg, ein höheres Plateau und ein langsamerer Abfall der Glucose gegenüber dem oGTT außerhalb der Schwangerschaft festgestellt werden.Zu einer ähnlichen Beschreibung der Dynamik kamen vor allem Lind et al. (1973).

Bemerkenswert erschienen vor allem zwei Dinge: Erstens waren als Ausdruck der eingeschränkten Glucose-Toleranz innerhalb der Schwangerschaft die Glucose-excess-Flächen um ca. 54% erhöht, ihr Anteil an der Gesamtfläche beim Test während der Schwangerschaft betrug ca. 45%, außerhalb der Schwangerschaft hingegen nur ca. 30%. Zweitens konnte keine unterschiedliche Dynamik der Blutzuckerkonzentrationen innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft aufgedeckt werden, wie es sich durch Bildung von Flächenverhältnissen deutlich zeigen ließ. Das Verhältnis F_2:F_4 war während der Schwangerschaft um 4.5% kleiner, das Verhältnis F_3:F_5 um 2.8% größer als außerhalb der Schwangerschaft. Für eine ähnliche Dynamik der Glucosekonzentrationen spricht auch die Beobachtung, daß die Verteilung der Glucose-Spitzenwerte innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft annähernd gleich war.

Die Erhöhung der Glucosekonzentrationen beim GTT innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft läßt sich sowohl im oralen als auch im intravenösen Testsystem zeigen (Fisher et al. 1974, Kühl 1975).

Allgemein gesehen war der Einfluß der Schwangerschaft auf die Insulin-Sekretion größer als auf das Verhalten der Glucose. Gleichlautende

Beobachtungen hatten auch Mowat et al. (1970) und Bellmann (1978) gemacht.

Die Insulinkonzentrationen waren innerhalb der Schwangerschaft wesentlich größer als außerhalb. Dabei wurden im Gegensatz zur Glucose erhöhte Werte sowohl im Nüchternzustand als auch nach Glucosebelastung gemessen. Die auffälligsten Unterschiede zwischen den Ergebnissen innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft fanden sich mit 10.6 mcU/ml (= 279.4%) bei den Basalsekretionen.

Die Ergebnisse innerhalb der Schwangerschaft in unserer Studie entsprechen denen von Mowat et al. (1970) und Baumung et al. (1972), niedrigere Insulinkonzentrationen fanden Lind et al. (1973) und Kühl (1975). Während Baumung et al. (1972) mit 1.5g/kg Glucose belasteten, verabreichten Mowat et al. (1970), Lind et al. (1973) und Kühl (1975) 50g Glucose für den oralen GTT.

Die Ergebnisse außerhalb der Schwangerschaft konnten verglichen werden mit den Untersuchungen von Welborn et al. (1966), Castro et al. (1970), Förster et al. (1970) und Serrano-Rios et al. (1970). Dabei deckten sich die Ergebnisse von Welborn et al. (1966) durchaus mit unseren, während Castro et al. (1970), Förster et al. (1970) und Serrano-Rios et al. (1970) durchweg entschieden höhere Insulinkonzentrationen fanden. Besonders auffällig waren dabei die wesentlich höheren Insulin-Nüchternwerte in den Studien von Castro et al. (1970) und Serrano-Rios et al. (1970). Welborn et al. (1966) hatten die Glucosebelastung mit 50g durchgeführt, die anderen genannten Autoren mit 100g Glucose.

Auf die unterschiedlichen Meßwerte bei den einzelnen Applikationsmengen gehen vor allem Castro et al. (1970) und Förster et al. (1970) ein. Beide Autoren sind sich dahingehend einig, daß das Maximum der Insulinkonzentrationen und die bis zu ihrem Erreichen erforderliche Zeit von der zugeführten Glucosemenge weitgehend unabhängig sind (50g oder 100g), daß aber die Verabreichung von 100g Glucose einen länger anhaltenden Stimulus für die Insulin-Sekretion bedeutet und

damit eine Vergrößerung der Insulin-Gesamtfläche mit sich bringt. Die Autoren widerlegen dadurch die Ansicht von Wilder (1948), daß kein Unterschied hinsichtlich der Insulinantwort bei den einzelnen Dosierungen besteht.

Der Anstieg der Insulinkonzentrationen nach Glucosebelastung war außerhalb der Schwangerschaft zahlenmäßig größer als innerhalb der Schwangerschaft (1700% gegenüber 690%). Auch die Verteilung der Insulin-Peaks wies innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft Unterschiede auf: Außerhalb der Schwangerschaft wurden die Spitzenwerte nach 60 Min. bei 67% der Patientinnen, innerhalb der Schwangerschaft bei 54% erreicht. Innerhalb der Schwangerschaft betrug der Anteil der Insulin-excess-Fläche an der Gesamtfläche 80%, während sie beim Test außerhalb der Schwangerschaft 90% ausmachte. Die Gesamtfläche des Insulins, also das Maß für die gesamte Insulinantwort, war innerhalb der Schwangerschaft um ca. 80% größer als die entsprechende Fläche außerhalb der Schwangerschaft, dagegen war die zugehörige excess-Fläche lediglich um ca. 60% größer als außerhalb der Schwangerschaft. Bei den Ergebnissen der Gesamtflächen und der excess-Flächen des Insulins wird der Einfluß der in der Schwangerschaft stark erhöhten Insulin-Nüchternwerte wirksam.

Daß der Insulinanstieg nach Glucosebelastung außerhalb der Schwangerschaft viel größer ist, könnte als ein Mangel an Sekretionsleistung gedeutet werden, der innerhalb der Schwangerschaft durch Erschöpfung der Beta-Zelle zustandekommt, doch sprechen die während der Gravidität erhöhten I/G-Quotienten dagegen. Vielmehr scheint die Beta-Zelle den an sie gestellten Anforderungen in der Schwangerschaft durch Hypersekretion voll zu entsprechen. Sie gewährleistet die Glucose-Homoeostase, die auf einem höheren Niveau der Serumkonzentrationen eingepegelt wird. Die stark erhöhten Insulin-Nüchternwerte in der Schwangerschaft lassen den Sekretionsanstieg nach Glucosebelastung flacher erscheinen als außerhalb der Schwangerschaft.

Wie schon anfangs erwähnt, wurde die Insulinwirkung anhand des I/G-Quotienten näher untersucht. Analog zu den Ergebnissen von Yen (1973) und Kühl (1975) war der I/G-Quotient innerhalb der Schwangerschaft zu allen Testzeitpunkten deutlich erhöht. Kühl (1975) hatte in seinen Verlaufskontrollen nachgewiesen, daß der Wert des I/G-Quotienten mit fortschreitendem Gestationsalter immer größer wird. Aufgrund der hohen Insulin-Nüchternwerte und niedrigen Glucose-Nüchternwerte während der Schwangerschaft war der I/G-Quotient innerhalb der Schwangerschaft um 300% gegenüber dem entsprechenden Wert außerhalb der Schwangerschaft erhöht.

Betrachtet man die Gesamtfläche (F_3) des I/G-Quotienten, mit anderen Worten die Reaktivität der Beta-Zelle auf den Glucose-Stimulus während der gesamten Testdauer, so scheint diese innerhalb der Schwangerschaft mit 65% gegenüber dem Test außerhalb der Schwangerschaft gewaltig gesteigert. Doch erst der Wert der Fläche F_8 des I/G-Quotienten, d.h. das Verhältnis der beiden excess-Flächen von Insulin und Glucose, gibt näheren Aufschluß über die tatsächliche Reaktivität der Beta-Zelle. Diese ist innerhalb der Schwangerschaft um 20% größer als außerhalb.

Festzuhalten sind aus dem Gesagten zwei Dinge: Erstens ist die Insulinwirkung innerhalb der Schwangerschaft eingeschränkt, wie es aus den erhöhten Insulin- und Glucosekonzentrationen und dem ebenfalls erhöhten I/G-Quotienten hervorgeht. Zweitens ist in der Schwangerschaft die Ansprechbarkeit der Beta-Zelle für Glucose erhöht. Diese reguliert durch Mehrsekretion die Homoeostase der Glucose auf ein höheres Konzentrationsniveau ein.

Uns schien das Heranziehen des I/G-Quotienten für die Beurteilung der Insulinwirkung ein durchaus praktikabler Parameter zu sein. Johansen (1973) hatte vorgeschlagen, den I/G-Quotienten nur innerhalb von Gruppen mit gleicher Glucose-Toleranz anzuwenden, und widersprach damit den Methoden von Perley und Kipnis (1967) und Seltzer et al. (1967). Er wollte mit seinem Verfahren Störeinflüsse ausschließen,

die einmal dadurch zustandekommen, daß zwischen Insulin und Glucose keine rein lineare Beziehung besteht und daß andere Faktoren, wie z.B. intestinale Hormone, nicht miterfaßt werden können. Nach unserer Meinung gibt es aber bislang keine Möglichkeit, trotz der genannten Problematik die Insulinwirkung ohne den I/G-Quotienten ausreichend zu beurteilen.

Die Insulin-Sekretion von Patientinnen mit schlechter Glucose-Toleranz während der Schwangerschaft war gegenüber denjenigen mit einer guten Kohlenhydrattoleranz verschieden, wenn auch ohne statistische Signifikanz. Dabei waren die Insulin-Nüchternwerte bei der Gruppe mit schlechter Glucose-Toleranz niedriger (13.7 cmU/ml gegenüber 17.3 mcU/ml) und die Insulin-excess-Flächen größer (169.4 gegenüber 117.7) als bei der Gruppe mit guter Glucose-Toleranz. Die niedrigen Nüchternwerte des Insulins bei der Gruppe mit schlechter Glucose-Toleranz weist auf eine Regulationsstörung der Insulin-Sekretion hin. Gleichzeitig scheint die Basalsekretion eine besondere Funktion bei der Insulinantwort auf den Glucosereiz zu besitzen.

Durch die erhöhten Insulinkonzentrationen auf der einen Seite und die schlechte Glucose-Toleranz auf der anderen wird bei dieser Gruppe eine eingeschränkte Insulinwirkung evident. Das umgekehrte Muster mit niedrigen Insulinwerten und guter Glucose-Toleranz beim anderen Randkollektiv spricht dagegen für eine verbesserte Insulinwirkung.

Deutlicher tritt die eingeschränkte Insulinwirkung bei Frauen mit höheren Glucosekonzentrationen in Erscheinung, wenn man die Randkollektive der Insulin-excess-Fläche betrachtet. Frauen mit überdurchschnittlich hoher Insulinausschüttung auf den Glucosereiz wiesen signifikant höhere Glucosekonzentrationen auf als Frauen mit relativ schwacher Insulinantwort. Ebenfalls unterschieden sich die I/G-Quotienten, die bei der Gruppe mit stärkeren Insulinausschüttungen signifikant erhöht waren. Unsere Ergebnisse decken sich mit denen von Edstroem et al. (1974), die bei Patientinnen mit einer schwachen Insulinantwort ("low responders") eine verbesserte Insulinwirkung fanden. Dempe et al. (1978) vermuteten, daß das Zusammentreffen einer grenzgestörten

Glucose-Toleranz mit einem "Insulin-high-response" dem frühen asymptomatischen Stadium des Diabetes mellitus entsprechen könnte. Im weiteren Verlauf soll es dann zur Erniedrigung der Insulin-Sekretion bei eingeschränkter Glucose-Toleranz und somit zum Gestationsdiabetes kommen. Zu ähnlichen Befunden waren auch Carrington und McWilliams (1966) gekommen. Yen et al. (1971) fanden im intravenösen Testsystem, daß die in der Schwangerschaft herabgesetzte Glucose-Toleranz auf die Unfähigkeit der Beta-Zelle, in der initialen Phase des ivGTT die akute Insulinfreisetzung zu bewerkstelligen, zurückzuführen sei.

Die Beurteilung, ob die eingeschränkte Insulinwirkung bei Frauen mit schlechter Glucose-Toleranz allein durch die Einflüsse der schwangerschaftsbedingten Veränderungen oder durch die präexistente Herabsetzung der peripheren Insulinsensivität hervorgerufen wird, läßt sich auf zwei verschiedenen Wegen treffen. Einmal kann man außerhalb der Schwangerschaft die Insulin-Sekretion bei Frauen mit guter und schlechter Glucose-Toleranz vergleichen, zum anderen ist es sinnvoll, die weitere Entwicklung des o.g. Kollektivs (schlechte Glucose-Toleranz, Hyperinsulinämie) durch den Test außerhalb der Schwangerschaft zu verfolgen, wie es weiter unten geschehen soll.

Der Effekt der erhöhten Insulin-Sekretion bei eingeschränkter Glucose-Toleranz ließ sich außerhalb der Schwangerschaft genauso deutlich zeigen, einerlei, ob die Randkollektive der Glucose- oder Insulin-excess-Flächen untersucht wurden. Auch hier war bei der Gruppe mit schlechter Glucose-Toleranz die Insulin-Nüchternsekretion erniedrigt (5.9 mcU/ml gegenüber 9.9 mcU/ml), die Insulin-excess-Fläche dagegen signifikant erhöht (233.0 gegenüber 94.1). Analog dazu hatte das Randkollektiv mit besonders großer Insulin-excess-Fläche eine besonders schlechte Glucose-Toleranz (172.9 gegenüber 79.3, gemessen an der Glucose-excess-Fläche).

In der Literatur gibt es zahlreiche Hinweise über die Zusammenhänge zwischen Glucose-Toleranz und Insulin-Sekretion bei der Diabetesentstehung. Am häufigsten vertreten findet man die Ansicht, daß die

erste Auffälligkeit in der Entwicklung eines Diabetes die gesteigerte Insulinresistenz mit Hyperinsulinämie und verschlechterter Glucose-Toleranz sei (Buchanan und Mc Kiddie 1967, Jackson et al. 1972, Reaven et al. 1972, Danowski et al. 1973, Savage et al. 1975, Zimmet et al. 1978). Den gleichen Mechanismus hatten Edstroem et al. (1974) und Dempe et al. (1978) innerhalb der Schwangerschaft bei der Entstehung des Gestationsdiabetes zugrundegelegt. Nach Ansicht einiger Autoren (Reaven und Miller 1968, Jackson et al. 1972, Savage et al. 1975, Zimmet et al. 1978) soll es im weiteren Verlauf der pathologischen Entwicklung zu einer Einschränkung der Insulin-Sekretion mit progredienter Beeinträchtigung der Glucose-Toleranz kommen.

Nach Luft und Efendič (1979) geht der eingeschränkten Insulinwirkung eine verzögerte und herabgesetzte Insulin-Sekretion voraus, die durch genetische Faktoren bedingt ist. Erst im weiteren Verlauf gesellt sich eine Glucose-Intoleranz hinzu, die dadurch zustandekommt, daß die Glucose nicht in der Lage ist, die Beta-Zelle zur Ausschüttung von adäquaten Insulinmengen zu stimulieren. Auf genetisch bedingte Einflüsse der Insulin-Sekretion hatten schon Cerasi und Luft (1967) hingewiesen.

Die Vermutung von Yen et al. (1971), die innerhalb der Schwangerschaft eine verzögerte Insulinantwort als Ursache eines Gestationsdiabetes ansahen, hatten außerhalb der Schwangerschaft Serrano-Rios et al. (1970) bezüglich einer eingeschränkten Glucose-Toleranz geäußert. Beide Arbeitsgruppen hatten ihre Behauptungen auf Untersuchungen im intravenösen Testsystem gestützt. Beim oGTT fanden Seltzer et al. (1967) die Insulin-Peaks bei Patienten mit normalem Stoffwechsel nach 60 Min., bei Patienten mit leichtem Diabetes nach 90 Min. und bei solchen mit schweren Diabetesformen erst nach 120 Min. erreicht. Demgegenüber fanden Reaven et al. (1971) ebenfalls im oralen Testsystem kein verzögertes Erreichen der Insulin-Spitzenwerte bei Diabetikern.

Weiter von Bedeutung war bei unseren Ergebnissen, daß bei Frauen mit schlechter Glucose-Toleranz das Verhältnis von C-Peptid/Insulin signifikant auf die Seite des C-Peptid verschoben wird. Wir sehen hier den

gleichen Effekt, wie er auch beim Einfluß der Parität auf den Kohlenhydratstoffwechsel zu beobachten war. Möglicherweise unterliegt das Insulin von Frauen mit schlechter Kohlenhydrattoleranz einem verstärkten Metabolismus, der zur verminderten Insulinwirkung und kompensatorisch erhöhten Insulinkonzentrationen führt.

4.3. Beziehungen zwischen Glucose und Insulin beim oGTT innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft

Die Beziehungen zwischen Glucose und Insulin während der Schwangerschaft waren relativ schwach. So wurden Korrelationskoeffizienten zwischen + 0.23 und + 0.36 (Testzeitpunkt 120 Min.) gefunden. Ähnliche Ergebnisse fand Fenyes (1977), wobei die engste Beziehung mit einem r-Wert von + 0.52 ($p < 0.01$), die sich ebenfalls zum Testzeitpunkt 120 Min. ergab, etwas höher lag als in unserem Test.

Außerhalb der Schwangerschaft waren die Beziehungen zwischen Glucose-Toleranz und Insulin-Sekretion kaum enger. Es ergaben sich r-Werte zwischen + 0.39 und + 0.54 (Testzeitpunkt 180 Min.). Förster et al. (1970) fanden die engsten Beziehungen nach 60 Min. mit einem r-Wert von + 0.48 ($p < 0.05$), Martin et al. (1968) nach 120 Min..Der Korrelationskoeffizient betrug hier + 0.67 ($p < 0.001$).

Die Beziehungen zwischen Glucose und Insulin innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft, die anhand der $\hat{Z}$-Transformation miteinander verglichen worden waren, wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Ohnehin wären Größenunterschiede zwischen den entsprechenden Korrelationskoeffizienten nur sehr schwer interpretierbar, da das Kollektiv außerhalb der Schwangerschaft wesentlich heterogener war, denn die Patientinnen unterschieden sich untereinander zum Beipiel im zeitlichen Abstand von der Schwangerschaft oder bezüglich der Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva.

Zwischen Glucose und C-Peptid konnten überhaupt keine signifikanten Korrelationen gefunden werden. Diese Beziehungen unterschieden sich

somit von denen zwischen Glucose und Insulin eindeutig. Die Ursache hierfür liegt wahrscheinlich im Metabolismus. Die Glucosespiegel scheinen nicht abhängig zu sein von der Insulinausschüttung, sondern eher von der zirkulierenden Insulinkonzentration in der Peripherie, die sich nach der Leberpassage als regulierende Größe der Glucosekonzentrationen darstellt. Wären die Glucosekonzentrationen abhängig von der Insulin-Sekretion, so müßte auch eine Korrelation zum C-Peptid bestehen, das mit dem Insulin in äquimolaren Mengen aus dem Pankreas sezerniert wird (Faber et al. 1978, Kühl et al. 1978).

4.4. Einfluß der Schwangerschaft auf den mütterlichen Kohlenhydratstoffwechsel nach der Schwangerschaft

Um den Einfluß der Schwangerschaft auf die weitere Entwicklung des Kohlenhydratstoffwechsels der Mutter zu prüfen, wurden die Beziehungen zwischen den einzelnen Stoffwechselparametern innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft untersucht. Dabei wurden mittelstarke Beziehungen bei den Variablen der Glucose (r-Werte zwischen + 0.30 und + 0.43) gefunden. Die engsten Beziehungen bestanden zwischen den Gesamtflächen mit einem Korrelationskoeffizienten von + 0.43. Dagegen waren beim Insulin und beim I/G-Quotienten keine signifikanten Korrelationen vorhanden. Das Fehlen jeglicher Zusammenhänge zwischen den beiden oGTT's bezüglich des Insulins könnte eine Folge mangelnder Reproduzierbarkeit sein. Dagegen sprechen die Befunde von Bellmann (1978) und Ganda et al. (1978). Letztgenannte hatten bei Testvergleichen im Abstand von 1-2 Jahren engere Korrelationen zwischen den korrespondierenden Insulinwerten als zwischen sich entsprechenden Glucosewerten gefunden.

Es ist aber eigentlich nicht verwunderlich, daß keine Beziehungen zwischen der Insulin-Sekretion des Gesamtkollektivs innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft auftraten, wenn man bedenkt, welchen Einflüssen die Insulinsekretion und -wirkung während der Gravidität ausgesetzt ist und daß nach Wegfall dieser Einflüsse ein anderes Insulin-Sekretionsmuster beim Glucosebelastungstest anzutreffen sein wird.

Auf der anderen Seite scheint es denkbar, daß ein Kohlenhydratstoffwechsel, der innerhalb der Schwangerschaft beim oGTT entgleist, auch nach der Schwangerschaft weniger Kompensationsmöglichkeiten besitzt als ein ungestörter Zuckerhaushalt, was sich in unserem Fall eben in engeren Beziehungen zwischen den Variablen der Glucose innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft äußert.

Über die Bildung von Randkollektiven war nur sehr schwer ein nachhaltiger Effekt der Schwangerschaft auf den Kohlenhydratstoffwechsel zu sehen, denn die Parameter Glucose und Insulin von Patientinnen mit guter oder schlechter Glucose-Toleranz bzw. starker oder schwacher Insulin-Sekretion innerhalb der Schwangerschaft waren ca. 3 Jahre nach Beendigung der Schwangerschaft sämtlich in den $\bar{x} \pm s$-Bereich des Gesamtkollektivs zurückgekehrt. Dennoch werden einige Tendenzen sichtbar, da Frauen mit schlechter Glucose-Toleranz in der Schwangerschaft nachher noch leicht erhöhte Glucosekonzentrationen, Frauen mit guter Glucose-Toleranz in der Schwangerschaft nachher noch etwas nierigere Werte hatten als das Gesamtkollektiv (s. Tab. 57). Beim Insulin war dieser Effekt nicht zu zeigen. Im Gegenteil, Frauen mit niedrigen Insulinausschüttungen während der Gravidität hatten außerhalb der Schwangerschaft höhere Konzentrationen als das Gesamtkollektiv, und auch Patientinnen mit hohen Insulinausschüttungen während der Schwangerschaft hatten nachher ebenfalls höhere Insulinkonzentrationen als die Gesamtheit der untersuchten Patientinnen.

Wie oben geschildert, hatten Frauen mit schwacher Insulinantwort in der Schwangerschaft auch niedrige Glucosekonzentrationen, so daß bei ihnen eine verbesserte Insulinwirkung angenommen werden mußte. Diese Frauen waren also gegen die den Zuckerstoffwechsel belastenden Einflüsse der Schwangerschaft besonders resistent. Diese Resistenz kann sich nach Wegfall der Einflüsse außerhalb der Schwangerschaft nicht mehr bemerkbar machen, so daß solche Patientinnen gegenüber dem Gesamtkollektiv nicht mehr "mit niedrigen Insulinspiegeln auskommen".

Wenn man die oben angeführten - wenn auch leichten - Unterschiede des Glucoseverhaltens als möglichen Hinweis auf eine sich andeutende Stoffwechselveränderung interpretieren will, so muß auch bedacht werden, daß der zeitliche Abstand zwischen Schwangerschaft und Kontrolluntersuchung im Mittel nur 3.2 Jahre betrug und eine Aussage schon von daher nur als erste Richtungsweisung verstanden werden darf.

Es gibt wenige vergleichbare Studien, die die Entwicklung von schwangeren Patientinnen bezüglich des Kohlenhydratstoffwechsels nach der Schwangerschaft weiterverfolgen. Carrington und Messick (1963) beobachteten bei Frauen mit auffälligem Glucose-Toleranztest während der Gravidität eine fortschreitende Verschlechterung der Glucose-Toleranz in den folgenden Schwangerschaften. In ihrer Studie fanden aber die Insulindiagnostik sowie die Einflüsse von Alter und Gewicht keine Berücksichtigung, und die Glucose-Toleranz war außerhalb der Schwangerschaft nicht ausgiebig überprüft worden. Edstroem et al. (1974) fanden, daß 5-10 Jahre nach der Schwangerschaft 25% der sog."Insulin-lowresponder" einen pathologischen GTT entwickeln, hingegen nur 2% der "high responder". Die Verlaufskontrollen, die Fanjans et al. (1975) über 14-18 Jahre hinweg durchführten, beziehen sich nicht auf Testergebnisse innerhalb der Schwangerschaft - wie auch die Arbeit von Köbberling et al. (1978) - und werden in ihrer Aussagekraft durch therapeutische Maßnahmen wie Diät und Gaben von Sulfonylharnstoffen noch weiter geschmälert.

In unseren Untersuchungen waren weder bei den Korrelationsrechnungen noch mit Hilfe der Randkollektive sichere Anzeichen für eine Verschlechterung des Zuckerstoffwechsels durch die Schwangerschaft aufzudecken, doch konnte unter Zuhilfenahme von arbiträren Grenzen für den oGTT bei Einzelverläufen eher eine über die Schwangerschaft hinausreichende Bedeutung des diagnostizierten Gestationsdiabetes aufgedeckt werden.

33.3% der Patientinnen, die nach den strengen Bonner Kriterien einen pathologischen oGTT während der Schwangerschaft hatten, hatten nach der Schwangerschaft wieder ein auffälliges Ergebnis. Demgegenüber

zeigten 14% der Frauen, die nach denselben Kriterien während der Schwangerschaft einen unauffälligen Belastungtest hatten, nach der Schwangerschaft einen pathologischen oGTT, das heißt, das Risiko von Frauen mit einem in der Schwangerschaft nach Bonner Kriterien pathologischen oGTT, nach der Schwangerschaft wieder ein pathologisches Testergebnis zu haben, war gegenüber den Frauen, deren oGTT in der Schwangerschaft unauffällig war, um das 2.4-fache erhöht. Nach den Kriterien von O'Sullivan und Mahan (1964) betrug die Erhöhung dieses Risikos lediglich das 1.7-fache.

O'Sullivan und Mahan (1964) gaben an, daß Frauen mit einem Gestationsdiabetes innerhalb von 8 Jahren zu 20% einen Diabetes mellitus entwickelten. Als arbiträre Grenzen waren die $\bar{x}+2s$-Werte der einzelnennen Testzeitpunkte zugrundegelegt. Bei deutlichem Überschreiten dieser Grenzen und bei Einbeziehung von Tabellen über die geschätzte Lebenserwartung ergab sich sogar ein Diabetesrisiko von ca. 60%. Bei diesen erschreckend hohen Zahlen stellt sich die Frage nach der Validität der angewandten Kriterien, durch die möglicherweise zu viele Schwangere unberechtigterweise als Diabetikerinnen abgestempelt werden. In vergleichenden Studien konnte gezeigt werden, daß unter Zugrundelegung der O'Sullivan'schen Kriterien keine Beziehungen zwischen Glucose-Toleranz und kindlichen Pathologien gefunden wurde, wohl aber unter Hinzuziehung der Bonner Kriterien (Bellmann 1978).

Zu einer differenten Beurteilung eines oGTT führt natürlich auch eine andersgeartete Methodik. So bestimmten O'Sullivan und Mahan (1964) die Glucose nach der Somogyi-Nelson-Methode aus venösem Blut, während sich die Bonner Kriterien auf die Hexokinase-Methode und Kapillarblut beziehen. Eine große Rolle spielt sicher auch die Auswahl des Kollektivs. Während O'Sullivan und Mahan (1964) Schwangere aus allen drei Gestationsabschnitten untersuchten, bestand das Bonner Normkollektiv ausschließlich aus Schwangeren im dritten Trimenon. Als letzter und vielleicht wichtigster Punkt muß noch erwähnt werden, daß das O'Sullivan'sche Krankengut angereichert ist mit Patientinnen, die

an sich schon zahlreiche diabetische Risikomerkmale aufweisen. Alle diese Faktoren lassen es möglich erscheinen, daß in der Studie von O'Sullivan und Mahan (1964) eine derartig große Zahl von Diabetikerinnen diagnostiziert wurde.

Die Frage, ob eine nach vorausgegangener Schwangerschaft (oder mehreren Schwangerschaften) festgestellte Störung des Kohlenhydratstoffwechsels durch die Graviditität selbst verursacht ist, kann in unserem Falle nicht definitiv beantwortet werden, denn es müßte zum Vergleich eine Überprüfung der Glucose-Toleranz vor der (ersten) Schwangerschaft vorliegen. Nach unseren Ergebnissen hat es eher den Anschein, daß die Schwangerschaft allein nicht zur Einschränkung der Glucose-Toleranz außerhalb der Schwangerschaft führt. Eine stoffwechselgesunde Frau wird die ohne Zweifel vorhandenen Belastungen des Kohlenhydratstoffwechsels durch die Schwangerschaft kompensieren, wie es am einfachen Beispiel der Hyperinsulinämie leicht zu sehen ist. Demgegenüber sind genetisch oder anderweitig vorbelastete Frauen eher gefährdet und werden deshalb auch als potentielle Diabetikerinnen angesehen.

5. Zusammenfassung

Die Schwangerschaft führt physiologischerweise zu einer starken Belastung des Kohlenhydratstoffwechsels. Dabei kommt es zu eingeschränkter Glucose-Toleranz, zu erhöhten Insulinkonzentrationen im Serum und zu einer herabgesetzten peripheren Insulinwirkung. Bei manchen Frauen führen die schwangerschaftsbedingten Veränderungen zur Entwicklung eines Gestationsdiabetes, wobei zur Diagnose häufig der orale Glucose-Toleranztest (oGTT) herangezogen wird. Es ist vorstellbar, daß die Belastungen des Kohlenhydratstoffwechsels durch die Schwangerschaft Auswirkungen über die Schwangerschaft hinaus für das postpartale Stoffwechselverhalten der Mutter haben. Es stellt sich daher die Frage, ob eine in der Schwangerschaft aufgetretene echte Störung der Glucose-Toleranz auch einige Jahre nach der Schwangerschaft festzustellen ist. Dies sollte anhand der oralen Glucose-Toleranz unter Einbeziehung der Insulin-Sekretion überprüft werden. Der ergänzenden Interpretation diente die Bestimmung von C-Peptid und von Wachstumshormon (hGH) außerhalb der Schwangerschaft.

Aus diesém Grunde wurden in den Jahren 1975 bis 1977 ingesamt 130 Patientinnen der Bonner Universitäts-Frauenklinik, bei denen zwischen 1971 und 1973 vor der Entbindung ein oGTT durchgeführt worden war, erneut einem Glucose-Toleranztest unterzogen. Die Glucosebelastung erfolgte mit 100g eines Oligosaccharidgemisches. Die kapillären und venösen Blutentnahmen erfolgten zunächst im nüchternen Zustand, dann 60 Min., 120 Min. und 180 Min. nach dem Zuckertrunk. Die Bestimmung der Glucose erfolgte mittels Hexokinase-Methode aus kapillärem Blut. Die Bestimmung von Insulin, C-Peptid und hGH wurde mit Hilfe des Radioimmunoassay durchgeführt.

Die Glucose-Nüchternwerte lagen innerhalb der Schwangerschaft um 6.5% niedriger, die Anstiege der Glucosekonzentrationen nach der Zuckerbelastung, gemessen an der Glucose-excess-Fläche, um 54% höher als außerhalb der Schwangerschaft. Die Dynamik der Glucosekonzentrationen wies bei den oGTT's innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft nur

geringe Unterschiede auf, gemessen an den Häufigkeitsverteilungen der Spitzenwerte und den Verhältnissen der einzelnen Teilflächen zueinander. Die Insulin-Nüchternwerte lagen innerhalb der Schwangerschaft um 279.4% höher, der Insulin-excess nach Glucosebelastung um 60% höher als außerhalb der Schwangerschaft. Die Dynamik der Insulinkonzentrationen, gemessen an der Verteilung der Spitzenwerte, wies zu beiden Testzeitpunkten deutliche Unterschiede auf. Außerhalb der Schwangerschaft wurden die Insulin-Spitzenwerte eher erreicht als innerhalb der Schwangerschaft.

Der I/G-Quotient war während der Schwangerschaft zu allen Testzeitpunkten erhöht, am deutlichsten mit 300% gegenüber dem oGTT außerhalb der Schwangerschaft im Nüchternzustand. Das Verhältnis der excess-Flächen von Glucose und Insulin war innerhalb der Schwangerschaft um 20% erhöht.

Frauen mit schlechter Glucose-Toleranz hatten innerhalb der Schwangerschaft erhöhte Insulinkonzentrationen und eine herabgesetzte Insulinwirkung. Diese Konstellation bestand auch außerhalb der Schwangerschaft. Das C-Peptid war außerhalb der Schwangerschaft bei Frauen mit eingeschränkter Glucose-Toleranz im Vergleich zu den Insulinkonzentrationen erhöht.

Die Beziehungen zwischen Glucose und Insulin waren beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft etwas enger. Innerhalb der Schwangerschaft fand sich die engste Beziehung mit einem r-Wert von +0,36 zum Testzeitpunkt 120 Min., außerhalb der Schwangerschaft mit einem r-Wert von +0.54 zum Testzeitpunkt 180 Min..Die Unterschiede zwischen diesen Korrelationen waren jedoch ohne statistische Signifikanz. Zwischen Glucose und C-Peptid konnten außerhalb der Schwangerschaft keine Beziehungen gefunden werden.

Die Beziehungen zwischen Glucose und Insulin wurden beeinflußt von den Kovariablen Gewicht, Alter und Parität. Obergewicht außerhalb der Schwangerschaft bzw. starke Gewichtszunahme während der Gravidität führten zu Hyperinsulinämie bei herabgesetzter peripherer Insulinwirkung. Das Alter ging einher mit verminderter Insulin-Sekretion und eingeschränkter Glucose-Toleranz. Dieser Effekt war außerhalb der

Schwangerschaft ausgeprägter, wie auch der Einfluß der Parität, die zu verminderter Insulin-Sekretion, verschlechterter Glucose-Toleranz und Vergrößerung des C-Peptid/Insulin-Quotienten führte. Möglicherweise liegt der Verschiebung des C-Peptid/Insulin-Quotienten, wie sie bei Frauen mit schlechter Glucose-Toleranz und/oder mehreren Schwangerschaften gefunden wurde, ein intensivierter Insulinmetabolismus zugrunde.

Bei den Variablen der Glucose fanden sich Beziehungen zwischen den Tests innerhalb und außerhalb der Schwangerschaft mit r-Werten zwischen +0.3 und +0.4. Bei den Variablen des Insulins und des I/G -Quotienten traten keine signifikanten Korrelationen auf. Frauen, die während der Schwangerschaft hohe Glucosekonzentrationen hatten, wiesen auch beim oGTT außerhalb der Schwangerschaft leicht erhöhte Glucosespiegel auf. Dieser Effekt war beim Insulin nicht zu sehen, denn Patientinnen sowohl mit besonders hohen als auch niedrigen Insulinkonzentrationen während der Schwangerschaft hatten nach der Schwangerschaft Insulinkonzentrationen, die im $\bar{x} \pm s$-Bereich des Gesamtkollektivs lagen. Die Überprüfung der Insulin-Sekretion in der Schwangerschaft ermöglicht demnach keine Aussage über das Verhalten des Kohlenhydratstoffwechsels nach der Schwangerschaft.

Frauen, die nach den sog. Bonner Kriterien des oGTT während der Schwangerschaft eine pathologische Kohlenhydrattoleranz hatten, wiesen gegenüber Patientinnen, die während der Gravidität einen ungestörten Kohlenhydratstoffwechsel hatten, nach der Schwangerschaft 2.4 mal so häufig einen nach den WHO-Kriterien pathologischen Glucose-Toleranztest auf. Nach unseren Ergebnissen hatte jede dritte Patientin, die in der Schwangerschaft nach Bonner Kriterien einen pathologischen oGTT hatte, im Mittel 3 Jahre nach der Schwangerschaft wieder einen pathologischen Glucose-Toleranztest.

Legt man die sog. O'Sullivan-Kriterien zugrunde, so hatten die Frauen, die in der Schwangerschaft einen pathologischen oGTT aufwiesen, nach der Schwangerschaft 1.7 mal so häufig einen nach WHO-Kriterien pathologischen oGTT wie die Frauen, die innerhalb der Schwangerschaft eine unauffällige Glucose-Toleranz hatten.

6. Literaturverzeichnis

Auinger, W.: Verlauf und Beurteilung der Kohlenhydrattoleranz in der Schwangerschaft.
Wien. Klin. Wschr. 80:733 (1968)

Auinger, W.: Die Häufigkeit des latenten Diabetes in Schwangerschaft und Wochenbett unter Berücksichtigung geänderter Beurteilungskriterien des Glucosetoleranztests.
Wien. Med. Wschr. 23:357 (1974)

Baumung, H., Beck, A., Auinger, W., Golob, E.: Die Insulin-Sekretion während der Schwangerschaft und ihre Beziehung zum Geburtsgewicht des Neugeborenen.
Z. Geburtsh. u. Perinat. 176:224 (1972)

Beck, P., Daughday, W.H.: Human placental lactogen: studies of its acute metabolic effects and disposition in normal man.
J. Clin. Invest. 46:103 (1967)

Beck-Nielsen, H.: The pathogenic role of an insulin-receptor defect in diabetes mellitus of the obese.
Diabetes 27:1175 (1978)

Bellmann, O., Hartmann, E.: Influence of pregnancy on the kinetics of insulin.
Am. J. Obstet. Gynec. 122:829 (1975)

Bellmann, O.: Untersuchungen zu Stoffwechsel und Wirkung des Insulins in der Schwangerschaft.
Habil. Schrift, Med. Fak. Bonn (1975)

Bellmann, O.: Glucose-Toleranz und Insulin-Sekretion in der Schwangerschaft.
Vortrag auf dem 1.Lainzer Diabetes-Symposion, Wien,
10. und 11.3.1978

Bellmann, O.: Störungen der Glucose-Toleranz in der Schwangerschaft.
Vortrag auf der 14.Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Freiburg i.Br. 24.-26.5.1979

Bellmann, O., Mieth-Leichsenring, G.M., Miet, H.J., Lang, N.: Untersuchungen zum Einfluß der Schwangerschaft auf die Insulin-Sekretion mit Hilfe der C-Peptid-Analytik.
Vortrag auf der 14.Jahrestagung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Freiburg i. Br. 24-26.5.1979

Berger, D., Crowther, R.C., Floyd, J.C., Pek, S., Fajans, S.S.: Effect of age on fasting plasma levels of pancreatic hormones in man.
J. Clin. Endocr. Metab. 47:1183 (1978)

Bergmeyer, H.U., Berndt, E., Schmidt, F., Stork, H.: D-Glucose-Bestimmung mit Hexokinase und Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase.
aus: Methoden der enzymatischen Analyse
Herausgeber: Bergmeyer, H.U. Verlag Chemie Weinheim/Bergstr.
Bd. II, 3. Auflage (1974)

Bleicher, S.J., O'Sullivan, J.B., Freinkel, N.: Carbohydrate metabolism in pregnancy.
V.The interrelations of glucose, insulin and free fatty acids in late pregnancy and post partum.
New. Engl. J. Med. 271:866 (1964)

Bleicher, S.J., O'Sullivan, J.B., Freinkel, N.: Interrelationships among glucose, insulin and free fatty acids in pregnancy.
Clin. Res. 12:262 (1964)

Buchanan, K.D., McKiddie, M.T.: Factors determining the plasma insulin response to oral glucose in diabetes mellitus.
Diabetes 16:466 (1967)

Burt, R.L.: Peripheral utilisation of glucose in pregnancy.
III. Insulin tolerance.
Obstet. Gynec. 7:658 (1956)

Burt, R.L.: Glucose tolerance in pregnancy.
Diabetes 11:227 (1962)

Burt, R.L.: Peripheral utilisation of glucose in pregnancy.
III. Insulin resistance.
Obstet. Gynec. 25:43 (1965)

Burt, R.L., Leake, N.H., Rhyne, A.L.: Human placental lactogen and insulin-blood glucose homeostasis.
Obstet. Gynec. 36:233 (1970)

Cardell, B.S.: Hypertrophy and hyperplasia of the pancreatic islets in new-born infants.
J. Pathol. Bacteriol. 66:335 (1953)

Carrington, E.R., Messick, R.R.: Diabetogenic effects of pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynec. 85:669 (1963)

Carrington, E.R., McWilliams, N.B.: Investigation of serum insulin activity during pregnancy in normal and subclinically diabetic mothers.
Am. J. Obstet. Gynec. 96:922 (1966)

Castro, A., Scott, J.P., Grettie, D.P., Macfarlane, D., Baily, R.E.: Plasma insulin and glucose responses of healthy subjects to varying glucose loads during three-hour oral glucose tolerance tests.
Diabetes 19:842 (1970)

Cerasi, E., Luft, R.: Insulin response to glucose infusion in diabetic and non-diabetic monozygotic twin pairs. Genetic control of insulin response?
Acta endocr. (Kbh.) 55:330 (1967)

Chiles, R., Tzagournis, M.: Excessive serum insulin response to oral glucose in obesity and mild diabetes.
Diabetes 19:458 (1970)

Costrini, N.N., Kalkhoff, R.K.: Relative effects of pregnancy, estradiol and progesterone on plasma insulin and pancreatic islet insulin.
J. Clin. Invest. 50:992 (1971)

Crockford, P.M., Harbeck, R.J., Williams, R.H.: Influence of age on intravenous glucose tolerance and serum immunoreactive insulin.
Lancet I:465 (1966)

Dannenburg, W.N., Burt, R.L.: The effect of insulin and glucose on plasma lipids during pregnancy and the puerperium.
Am. J. Obstet. Gynec. 92:195 (1965)

Danowski, T.S., Khurana, R.C., Nolan, S., Stephan, T., Gegick, C.G., Chae, S., Vidalon, C.: Insulin patterns in equivocal glucose tolerance tests (chemical diabetes).
Diabetes 22:808 (1973)

Delaney, J.J., Ptacek, J.: Three decades of experience with diabetic pregnancies.
Am. J. Obstet. Gynec. 106:550 (1970)

Dempe, A., Michaelis, D., Heinke, P., Franke, D., Seitz, W., Barthel, D., Bauch, K.: Häufigkeit des Gestationaldiabetes sowie Veränderungen der Insulinsekretion bei Schwangeren.
Zbl. Gynäkol. 100:1559 (1978)

Ditschuneit, H.: Insulin secretion in the newborn babies of normal and diabetic mothers.
Acta Diab. Latina 5 (Suppl.):319 (1968)

Doe, R.P., Zinneman, H.H., Flink, E.B., Ulstrom, R.A.: Significance of the concentration of non-protein bound plasma cortisol in normal cushing syndrome, pregnancy and during estrogen therapy.
J. Clin. Endocr. 20:1484 (1960)

Drury, M.I., Greene, A.T., Stronge, J.M.: Pregnancy complicated by clinical diabetes mellitus.
Obstet. Gynec. 49:519 (1977)

Edstroem, K., Cerasi, E., Luft, R.: Insulin response to glucose infusion during pregnancy. A prospective study of high and low insulin responders with normal carbohydrate tolerance.
Acta endocr. 75:87 (1974)

Engelhardt, W., Schreiber, M.A., Elser, H.: Beobachtungen zum Entbindungszeitpunkt bei 144 Gestations-Diabetikerinnen.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 36:603 (1976)

Faber, O.K., Kehlet, H., Madsbad, S., Binder, C.: Kinetics of human c-peptide in man.
Diabetes 27 (Suppl.):207 (1978)

Fajans, S.S., Floyd, J.C.Jr., Taylor, C.I., Pek, S.: Heterogenity of insulin responses in latent diabetes.
Trans. Assoc. Am.Phys. 87:83 (1975)

Felig, P., Kin, Y.C., Lynch, V., Hendler, R.: Amino acid metabolism during starvation in human pregnancy.
J. Clin. Invest. 51:1195 (1972)

Fenyes, J.: Die Insulin-Sekretion in der Spätschwangerschaft nach intravenöser und oraler Glucose-Belastung.
Med. Fak. Bonn (1977)

Fisher, P.M., Hamilton, P.M., Sutherland, H.W., Stowers, J.M: The effect of pregnancy on intravenous glucose tolerance.
J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth. 81:285 (1974)

Fitzgerald, M.G., Malins, J.M., O'Sullivan, D.J., Wall, M.: The effect of sex and parity on the incidence of diabetes mellitus.
Quart. J. Med. 54:57 (1961)

Förster, H., Halsbeck, M., Geser, C.A., Mehnert, H.: Blutglucose und Serum-insulin nach oraler Applikation von Glucose und Stärkesirup in unterschiedlicher Dosierung.
Diabetologia 6:482 (1970)

Freinkel, N., Goodner, C.J.: Insulin metabolism and pregnancy.
Arch. Intern. Med. 109:235 (1962)

Ganda, O.P., Day, J.L., Soeldner, J.S., Connon, J.J., Gleason, R.E.: Reproducibility and comparative analysis of repeated intravenous and oral glucose tolerance tests.
Diabetes 27:715 (1978)

Gillmer, M.D.G., Beard, R.W., Brooke, F.M., Oakley, N.W.: Carbohydrate metabolism in pregnancy.
Part I: Diurnal plasma glucose profile in normal and diabetic women.
Part II: Relation between maternal glucose tolerance and glucose metabolism in the newborn.
Br. Med. J. 3:399 (1975)

Gödel, E., Glöckner, E., Wulfert, P., Jutzi, E., Festge, B., Hildemann,W.: Höhe und Tagesrhythmik der Kortisolsekretion und -ausscheidung im Verlauf der diabetischen Schwangerschaft.
Dtsch. Z. Verd. u. Stoffwechselkr. 29:141 (1969)

Goldman, J.A., Resink, R.: Carbohydrate metabolism in previable fetal death.
Am. J. Obstet. Gynec. 119:1083 (1974)

Gries, F.A., Berchtold, P., Berger, M.: Adipositas - Pathophysiologie, Klinik und Therapie.
Springer-Verlag (1976)

Grumbach, M.M., Kaplan, S.L., Sciarra, J.J., Burr, I.M.: Chorionic growth hormone - prolactin (CGP): secretion, disposition, biologic activity in man, and postulated function as the "growth hormone" of the second half of pregnancy.
Ann. NY Acad. Sci. 148:501 (1968)

Guttorm, E.: Practical screening for diabetes mellitus in pregnant women.
Acta endocr. (Suppl.) (Kbh.), Suppl. 182:11 (1974)

Haworth, J.C., Dilling, L.A.: Effect of abnormal glucose tolerance on infant mortality rate and morbidity.
Am. J. Obstet. Gynec. 122:555 (1975)

Heisig, N.: Diabetes mellitus und Schwangerschaft in der Sicht des Internisten.
Med. Klin. 65:682 (1970)

Heisig, N., Heisig, M.: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Choriongonadotropin auf die Glucose-Toleranz.
In: 2.Int. Donausymposion über Diabetes mellitus, Budapest
Verlag d. Wien. med. Akad. (1971)

Heisig, N.: Diabetes und Schwangerschaft.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1975)

Herre, H.D.: Die Insulinwirkung in der normalen Schwangerschaft, unter der Geburt und im Wochenbett, sowie bei Nichtschwangeren unter dem Einfluß der Hormontherapie.
Habil. Schrift, Rostock (1969)

Herre, H.D., Kyank, H.: Kohlenhydratstoffwechsel in der normalen Schwangerschaft
Med. Klin. 65:477 (1970)

Hinrichsen, G.: Zur Frage der Mißbildungshäufigkeit bei Kindern diabetischer Mütter.
Med. Welt 22:834 (1971)

Hüter, K.A.: Die orale Glucosebelastung als Routinemethode zur Aufdeckung von Kohlenhydrattoleranzstörungen in der Spätschwangerschaft.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 26:525 (1966)

Isles, T.E., Dickson, M., Farquhar, J.W.: Glucose tolerance and plasma insulin in newborn infants of normal and diabetic mothers.
Pediatric Research 2:198 (1968)

Jackson, W.P.U., van Miegham, W., Keller, P.: Insulin excess as the initial lesion in diabetes.
Lancet I:1040 (1972)

Johansen, K.: A new principle for the comparison of insulin secretory responses. I. The effect of age on insulin secretion.
Acta endocr. (Kbh.) 74:511 (1973)

Kalkhoff, R.K., Schalch, D.S., Walker, J.L., Beck, P., Kipnis, D.M., Daughday, W.H.: Diabetogenic factors associated with pregnancy.
Trans. Ass. Am. Phys. 77:270 (1964)

Kalkhoff, R.K., Jacobson, M., Lemper, D.: Progesterone, pregnancy and the augmented plasma insulin response.
J. Clin. Endocr. 31:24 (1970)

Katsch, G.: Diabetes und Schwangerschaft.
Münch. med. Wschr. 99:1108 (1957)

Kelly, P.A., Posner, B.I., Toshio, T., Friesen, H.G.: Studies of insulin, growth hormone and prolactin binding: ontogenesis, effects of sex and pregnancy.
Endocr. 95:532 (1974)

Khojandi, M., Tsai, M., Tyson, J.E.: Gestational diabetes: the dilemma of delivery.
Obstet. Gynec. 43:1 (1974)

Knopp, R.H., Herrera, E., Freinkel, N.: Carbohydrate metabolism in pregnancy.
VIII. Metabolism of adipose tissue isolated from fed and fasted pregnant rats during late gestation.
J. Clin. Invest. 49:1438 (1970)

Köbberling, J., Berninger, D., Kerlin, A.: The low prognostic values of the oral glucose tolerance test.
Diabetologia 15:246 (1978)

Korp, W., Rogovits, N.: Die Bewertung oraler Glucosetoleranzteste in der Schwangerschaft und im Wochenbett.
Wien. Klin. Wschr. 85:432 (1973)

Kühl, C.: Glucose metabolism during and after pregnancy in normal and gestational diabetic women.
Acta endocr. 79:709 (1975)

Kühl, C., Faber, O.K., Hornnes, P., Lindkaer-Jensen, S.: C-peptide metabolism and the liver.
Diabetes 27 (Suppl. 1):197 (1978)

Lambert, A.E., Hoet, J.J., Ekka, E.: Plasma insulin leves during pregnancy, in obesity and potential diabetes.
Diabetologia 2:260 (1966)

Landau, R.L., Lugibihl, K.: The effect of progesterone on the concentration of plasma amino acids in man.
Metabolism 16:1114 (1967)

Landgraf, R., Landgraf-Leurs, M.M.C., Weissmann, A., Hörl, R., von Werder, K., Scriba, P.C.: Prolactin: a diabetogenic hormone.
Diabetologia 13:99 (1977)

Lang, N., Bellmann, O., Hinckers, H.J., Schlebusch, H.: Zur geburtshilflichen Bedeutung des Gestationsdiabetes.
Vortrag auf der VIII. Akademischen Tagung deutschsprechender

Hochschullehrer in der Gynäkologie und Geburtshilfe
München, 18.-21.6.1975

Leake, H.N., Burt R.L.: Insulin-like activity in serum during pregnancy.
Diabetes 11:419 (1962)

Ledward, R.S., Paterson, P.J., Turner, R.C.: The relation between a large baby birth and diminished maternal first phase insulin response to glucose.
J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth. 81:545 (1977)

Lind, T., Billewicz, W.Z., Brown, G.: A serial study of changes occuring in the oral glucose tolerance test during pregnancy.
J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth. 80:1033 (1973)

Luft, R., Efendić, S.: Low insulin response - genetic aspects and implications.
Horm. Metab. Res. 11:415 (1979)

Maqueo, M., Charez-Azvela, J., Karchmer, S., Arenas, J.C.: Placental morphology in pathologic gestation with or without toxemia.
Obstet. Gynec. 26:184 (1965)

Martin, F.I.R., Pearson, M.J., Stocks, A.E.: Glucosetolerance and insulin insensivity.
Lancet I:1285 (1968)

Meade, R.C., Klitgaard, H.M.: A simplified method for immunoassay of human serum insulin.
J. nucl. Med. 3:407 (1962)

Mehnert, H., Dittmar, F., Schäfer, G., Förster, H., Ennemoser, D.: Über das Verhalten des Seruminsulinspiegels nach Glucosebelastung bei Wöchnerinnen in Abhängigkeit vom Gewicht des Neugeborenen.
Klin. Wschr. 44:219 (1966)

Metzger, B.E., Hare, J.M., Freinkel, N.: Carbohydrate metabolism in pregnancy. IX. Plasma levels of gluconeogenic fuels during fasting in the rat.
J. Clin. Endocr. Metab. 33:869 (1971)

Middleton, G.D., Caird, F.I.: Parity and diabetes mellitus.
Brit. J. prev. soc. Med. 22:100 (1968)

Mølsted-Pedersen, L.: Aspects of carbohydrate metabolism in new-born infants of diabetic mothers. I.
Acta endocr. 69:174 (1972)

Mowat, J., Lindsay, A.C., McKiddie, M.T.: Blood sugar and plasma insulin in pregnancy.
J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth. 77:241 (1970)

Muck, B.R., Christ, F.: Pathologische Glucosetoleranz bei Schwangeren.
Arch. Gynäk. 215:95 (1973)

Obenshain, S.S., Adam, P.A.J., King, K.C.: Human fetal insulin response to sustained maternal hyperglycemia.
New. Engl. J. Med. 283:566 (1970)

Offergeld, H.: Zuckerkrankheit und Schwangerschaft in ihren Wechselbeziehungen.
Arch. Gynäk. 86:160 (1908)

O'Sullivan, J.B., Mahan, C.M.: Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy.
Diabetes 13:278 (1964)

O'Sullivan, J.B., Charles, D., Mahan, C.M.: Gestational diabetes and perinatal mortality rate.
Am. J. Obstet. Gynec. 116:901 (1973)

O'Sullivan, J.B.: Age gradient in blood glucose levels. Magnitude and clinical implications.
Diabetes 23:713 (1974)

Pedersen, J.: Diabetes and pregnancy: blood sugar of new-born infants.
Thesis, Copenhagen, 1952

Perley, M., Kipnis, D.M.: Plasma insulin response to glucose and tolbutamide of normal weight and obese diabetic and nondiabetic subjects.
Diabetes 15:867 (1966)

Perley, M., Kipnis, D.M.: Effect of glucocorticoids on plasma insulin.
New. Engl. J. Med. 274:1237 (1966)

Perley, M., Kipnis, D.M.: Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects.
J. Clin. Invest. 46:1954 (1967)

Picard, C., Ooms, H.A., Balasse, E., Conard, V.: Effect of normal pregnancy on glucose assimilation, insulin and nonesterified fatty acid levels.
Diabetologia 4:16 (1968)

Plotz, E.J., Davies, M.E.: Endocrine patterns in pregnant diabetic women.
Clin. Obstet. Gynec. 5:346 (1962)

Pompen, A.W.M., Jansen, C.A.L., Dhont, J.: Adenoma of the islets of langerhans and pregnancy.
Act. Med. Scand. Vol. CXXIV, fas. IV, (1946)

Posner, N.A., Silverstone, F.A., Pomerance, W., Weiss, H., Weinstein, H.: The outcome of pregnancy in class a diabetes mellitus.
Am. J.Obstet. Gynec. 111:886 (1971)

Posner, B.I.: Insulin metabolizing enzyme activities in human placental tissue.
Diabetes 22:552 (1973)

Protzies, U., Bellmann, O.: Insulinrezeptoren an isolierten Fettzellen der Frau - Methodik und klinische Aspekte.
Vortrag Nr. 50, 12.Kongress der deutschen Diabetes Gesellschaft Homburg/Saar (1977)

Pyke, D.A.: Parity and the incidence of diabetes.
Lancet II:818 (1956)

Reaven, G., Miller, R.: Study of the relationship between glucose and insulin response to an oral glucose load in man.
Diabetes 17:560 (1968)

Reaven, G.M., Shen, S.W., Silvers, A., Farquhar, J.W.: Is there a delay in the plasma insulin response of patients with chemical diabetes mellitus?
Diabetes 20:416 (1971)

Reaven, G.M., Olefsky, J., Farquhar, J.W.: Does hyperglycaemia or hyperinsulinaemia characterize the patient with chemical diabetes? Lancet I:1247 (1972)

Samaan, N., Yen, S.S.C., Gonzales, D., Pearson, O.H.: Metabolic effects of placental lactogen (HPL) in man. J. Clin. Endocr. Metab. 28:485 (1968)

Sachs, L.: Statistische Auswertungsmethoden. Springer-Verlag, 3.Auflage, (1972)

Savage, P.J., Dippe, S.E., Bennett, P.H., Gordon, P., Roth, J., Rushford, N.B., Miller, M.: Hyperinsulinemia and hypoinsulinemia - insulin responses to oral carbohydrate over a wide spectrum of glucose tolerance. Diabetes 24:362 (1975)

Seltzer, H.S., Allen, E.W., Herron, A.L., Brennan, M.T.: Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus. J. Clin. Invest. 46:323 (1967)

Serrano-Rios, M., Ramos, F., Rodriguez-Minon, J.L., Vivanco, F.: Studies in prediabetes. Insulin response to oral glucose, intravenous tolbutamide and rapid intravenous glucose infusion in genetic prediabetic. Diabetologia 6:392 (1970)

Shea, M.A., Garrison, D.L., Tom, S.K.H.: Diabetes in pregnancy. Am. J. Obstet. Gynec. 11:801 (1971)

Sheldon, J., Coleman, T.: Remission of diabetes mellitus during pregnancy. Br. Med. J. 1:55 (1974)

Silverstone, F.A., Posner, N.A., Pomerance, W., Cramer, M., Breuer, J.: Application of intravenous and oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes 20:476 (1971)

Simpson, J.W., Lawless, R.W., Mitchell, A.C.: Responsibility of the obstetrician to the fetus. II. Influence of prepregnancy

weight and prepregnancy weight gain on birthweight.
Obstet. Gynec. 45:481 (1975)

Singer, J.E., Westphal, M., Niswander, K.: Relationship of weight gain during pregnancy to birth weight and infant growth and development in the first year of life.
Obstet. Gynec. 31:417 (1968)

Spellacy, W.N., Goetz, F.: Plasma insulin in normal "late" pregnancy.
New. Engl. J. Med. 268:988 (1963)

Spellacy, W.N., Goetz, F.C., Greenberg, B.Z.: Plasma insulin in normal "midpregnancy".
Am. J. Obstet. Gynec. 92:11 (1965)

Spellacy, W.N., Goetz, F.C., Greenberg, B.Z.: Plasma insulin in normal "early" pregnancy.
Obstet. Gynec. 25:862 (1965)

Spellacy, W.N., Buhi, W.C., Birk, S.A.: Human growth hormone and placental lactogen levels in midpregnancy and late postpartum.
Obstet. Gynec. 36:238 (1970)

Staffeldt, K., Schöffling, K., Beyer, J.: Insulinsekretion und Glucosetoleranz in der normalen Schwangerschaft und bei potentiellem Diabetes mellitus.
Arch. Gynäk. 214:90 (1973)

Tourniaire, J., Pallo, D., Pousset, G., Bizzolan,C., Bachelot, I.: Diminution de la tolerance glucidique et hyperinsulinisme dans l'adenomeâ prolactine.
Zitiert nach Fenyes (1977) s. dort.

Trayner, I.M., Welborn, T.A., Rubinstein,A.H., Fraser, R.T.: Serum and urine insulin in late pregnancy and in a few pregnant latent diabetes.
J. Endocr. 37:443 (1967)

Vinke, B., Nagelsmit, W.F., van Buchem, F.S.P., Smid, L.J.: Some statistical investigations in diabetes mellitus.
Diabetes 8:100 (1959)

Welborn, T.A., Rubenstein, A.H., Haslam, R., Fraser, R.: Normal insulin response to glucose.
Lancet I:280 (1966)

Welsh, G.W.: Studies of abnormal glucose metabolism in pregnancy.
Diabetes 9:466 (1960)

Wilder, R.M.: The unknown diabetic and how to recognize him.
JAMA 138:349 (1948)

Wilkerson, H.L., O'Sullivan, J.B.: A study of glucose tolerance and screening criteria in 752 unselected pregnancies.
Diabetes 12:313 (1963)

Yalow, R.S., Berson, S.A.: Immunoassay of endogenous plasma insulin in man.
J. Clin. Invest. 39:1157 (1960)

Yen, S.S.C., Vela, P., Tsai, C.C.: Impairment of growth hormone secretion in response to hypoglycaemia during early and late pregnancy.
J. Clin. Endocr. Metab. 31:29 (1969)

Yen, S.S.C., Tsai, C.C., Vela, P.: Gestational daibetogenesis:quantitative analyses of glucose - insulin interrelationship between normal pregnancy and pregnancy with gestational diabetes.
Am. J. Obstet. Gynec. 11:792 (1971)

Yen, S.S.C.: Endocrine regulation of metabolic homeostasis during pregnancy.
Clin. Obstet. Gynec. 16:130 (1973)

Young, R.L., Fuchs, R.J., Woltjen, M.J., Cooperman, M.T.: Glucose - insulin response to oral glucose in a healthy obese population.
Diabetes 28:208 (1979)

Zimmet, P., Whitehouse, S., Alford, F., Chisholm, D.: The relationship of insulin response to a glucose stimulus over a wide range of glucose tolerance.
Diabetologia 15:23 (1978)

Zimmet, P., Whitehouse, S.: The effect of age on glucose tolerance. Studies in a micronesian population with a high prevalence of diabetes.
Diabetes 28:617 (1979)

Zinneman, H.H., Seal, U.S., Doe, R.P.: Urinary amino acids in pregnancy, following progesterone and estrogen - progesterone. J. Clin. Endocr. Metab. 27:397 (1967)

Herrn Prof. Dr. O. Bellmann danke ich für die Überlassung des Themas und für die Anleitung zur wissenschaftlichen Arbeit.

Herrn Prof. Dr. E.J. Plotz danke ich für die uneingeschränkten Möglichkeiten zur wissenschaftlichen Arbeit in den Forschungslaboratorien der Universitäts-Frauenklinik.

Herrn Prof. Dr. N. Lang danke ich für die Unterstützung durch wertvolle kritische Stellungnahmen und organisatorische Maßnahmen.

Herrn Dr. R. Schönhardt danke ich für die Unterstützung bei der Dokumentation und statistischen Auswertung der Daten.

Herrn Dr. H. Schlebusch danke ich für die Durchführung der Glucose-Analytik.

Frl. H. Pilgermann danke ich für die Hilfe bei der Durchführung der Radioimmunoassays.

Lebenslauf

Am 17.11.1949 wurde ich, Rolf Horstmann, als drittes Kind des Grubenbetriebsführers August Horstmann und seiner Ehefrau Irene, geb. Ziembienski, in Waltrop im Kreis Recklinghausen geboren.

Von 1956 bis 1960 besuchte ich die katholische Volksschule an der Heinrichstrasse in Recklinghausen. Im Frühjahr 1960 wechselte ich von dort zum humanistischen Gymnasium Petrinum in Recklinghausen, an dem ich am 21.5.1968 die Reifeprüfung bestand.

Am 9.2.1971 verheiratete ich mich mit Christiane Wawersik. Nach Ableistung des Wehrdienstes begann ich mein Medizinstudium zum Wintersemester 1971/72 an der Ruhr-Universität Bochum, an der ich am 6.9.1972 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 1.4.1974 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Ab dem Sommersemester 1974 setzte ich mein Studium an der Universität Bonn fort. Den letzten Abschnitt der ärztlichen Prüfung bestand ich am 24.4.1978 in Bonn, meine Approbation als Arzt erhielt ich am 9.6.1978.

Vom 1.6.1978 bis zum 31.3.1979 arbeitete ich als Assistenzarzt in der Anaesthesieabteilung des Kinderkrankenhauses in St.Augustin unter der Leitung von Herrn Dr. med. W. Büttner. Seit dem 1.4.1979 bin ich als Assistent am Institut für Anaesthesiologie der Universität Bonn (Direktor: Prof. Dr. med. H. Stoeckel) tätig.

Den praktischen Teil meiner Arbeit führte ich in den Jahren 1975 - 1977 während der Semesterferien in den Laboratorien der Universitäts-Frauenklinik Bonn unter der Anleitung von Herrn Prof. Dr. med. O. Bellmann durch.

Hövelborn Druck und Verlag G.m.b.H. Seehofstraße 17, D-5200 Siegburg Ø (02241) 6 53 00